Levotac®

(levofloxacino)

Comprimido revestido
750 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Levotac®

Levofloxacino hemi-hidratado

Comprimido revestido

USO ORAL

USO ADULTO

APRESENTAÇÕES

Embalagens com 5 ou 7 comprimidos revestidos

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

levofloxacino hemi-hidratado.....768,67 mg*
Excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido
* Cada 768,67 mg de levofloxacino na forma hemi-hidratada correspondem a 750 mg de levofloxacino base.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalia, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, povidona, estearato de magnésio, álcool polivinílico, triacetina, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Levotac® (levofloxacino) 750 mg é indicado para o tratamento de pacientes com função renal normal acometidos pelas afecções abaixo, quando causadas por cepas susceptíveis dos seguintes patógenos:

1) Sinusite aguda bacteriana (SAB): *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, e *Moraxella catarrhalis*.

2) Pneumonia adquirida na comunidade (PAC): *Streptococcus pneumoniae* (excluindo as cepas multidrogas resistentes), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenza*, *Mycoplasma pneumonia*, e *Chlamydophila pneumoniae*.

3) Infecções do trato urinário (ITU) complicadas: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis.*

4) Pielonefrite aguda (PA): *Escherichia coli.*

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

Os valores da dose letal média (DL 50) obtidos em camundongos e ratos após administração oral de levofloxacino foram de 1500-2000 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 salivação, 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.

Carcinogenicidade

Não foi observada nenhuma indicação de potencial carcinogênico em estudo de 2 anos, em ratos com administração dietética (0, 10, 30 e 100 mg/kg/dia).

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.

Teratogenicidade

O levofloxacino não foi teratogênico em ratos, em doses orais tão altas quanto 810 mg/kg/dia. Nenhuma teratogenicidade foi observada em coelhos em dose oral de 50 mg /kg/dia.

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. O levofloxacino não apresentou efeito na fertilidade, e seu único efeito no feto foi a maturação retardada como resultado de toxicidade materna.

Fototoxicidade

Estudos em ratos após administração oral 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.

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.

Estudos Clínicos

A eficácia de levofloxacino oral/venoso 750 mg 1x/dia por 5 dias em adultos com PAC, SAB, ITU complicada e PA foi avaliada em alguns estudos publicados, originados a partir de protocolos de não inferioridade randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, comparativos conduzidos nos EUA. Os desfechos primários destes estudos foram a taxa de sucesso clínico (proporção de pacientes que apresentaram melhora ou cura) 7-14 dias após o fim do tratamento (7) ou entre os dias 17-24 do estudo (8), ou a taxa de erradicação microbiológica entre os dias 15-22 do estudo (9-10). Os detalhes das populações analisadas nos diferentes estudos estão mostrados nas tabelas 1 e 2. As definições de resposta clínica e microbiológica variaram entre os estudos. Cura clínica foi definida como a resolução de sintomas e sinais clínicos, sem a necessidade de tratamento antimicrobiano adicional. Melhora clínica foi caracterizada uma redução significativa de sinais e sintomas, mas sem resolução completa, ainda que não houvesse necessidade de tratamento antimicrobiano adicional. Falha clínica ocorreu na ausência de resposta a terapia (ou resposta incompleta), e a necessidade de tratamento antimicrobiano adicional. As respostas microbiológicas foram determinadas em culturas de espécimes respiratórios ou sanguíneos e incluíram a erradicação (todos os patógenos identificados em amostras na entrada do estudo foram erradicados), persistência (pelo menos um patógeno identificado na entrada do estudo persistiu) ou desconhecida (incluindo os que perderam seguimento) (7,8-10). Em pacientes portadores de ITU complicada ou PA, a erradicação foi baseada na redução de patógenos para ≤ 104 unidades/mL formadoras de colônias (9, 10). A classificação de erradicação presumida (7, 8) ou persistente presumida (7-9) foi utilizada quando os pacientes consideraram sucesso clínico ou falha clínica, mas a cultura não estava disponível para teste. As análises estatísticas destes estudos foram conduzidas com as variáveis clínicas ou microbiológicas (7, 9-12) ou com a intenção de tratar as diferentes populações (9, 10, 13, 14).

TABELA 1: Eficácia de levofloxacino (LEV) venoso/oral 750 mg uma vez dia[a] (1x) por 5 dias *versus* LEV 500 mg (1x) por 10 dias em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) ou sinusite aguda bacteriana (SAB). Dados de estudos prospectivos de não inferioridade, randomizados, duplo-cegos e multicêntricos (7, 8) e de subanálises retrospectivas de PAC (11-13). Adaptado da referência 1.

Estudos	Tratamento dose (1x) / mg (duração / dias)	Resposta Clínica % (n)[b,c]	Intervalo Confiança 95%	Resposta Microbiológica % (n)[b,c,d]	Intervalo Confiança 95%
Prospectivos					
Pacientes PAC[e]	LEV 750 (5)	92,4 (198)	-7,0/4,4[f]	93,2 (103)	-8,6/7,0
	LEV 500 (10)	91,1 (192)		92,4 (92)	

Pacientes SAB[g]	LEV 750 (5)	91,4 (152)	-10,0/4,2[f]	91,5 (153)	NR
	LEV 500 (10)	88,6 (149)		89,4 (151)	
Retrospectivos					
Pacientes PAC (bact. atípicas)[e]	LEV 750 (5)	95,5 (66)	-6,8/8,8	NR	NR
	LEV 500 (10)	96,5 (57)			
Pacientes PAC grave[e]	LEV 750 (5)	90,8 (76)	-15,9/5,4	88,9 (36)	-18,3/15,6
	LEV 500 (10)	85,5 (83)		87,5 (32)	
Pacientes PAC ≥ 65 anos[h]	LEV 750 (5)	89 (73)	-7,1/12,7	90,3 (31)	NR
	LEV 500 (10)	91,9(86)		87,5 (16)	

(a) Pacientes em uso de 750 mg/dia 5 dias e placebo por mais 5 dias;
(b) Resposta clínica (sucesso) definida como cura e/ou melhora sintomas; resposta microbiológica definida como erradicação ou erradicação presumida de todos os patógenos identificados no início do estudo;
(c) Desfecho primário foi a resposta clínica (taxa) após 7-14 dias tratamento ou entre os dias 17 e 24 do estudo;
(d) Pacientes avaliados com resposta clínica e com patógenos identificados no início do estudo, excluindo-se a culturas bacteriológicas inapropriadas;
(e) População para análise clínica primária: intenção de tratar pacientes excluindo-se os diagnósticos não confirmados, desvio ou violação de protocolo, perda de dados ou de seguimento, ou ainda uso de terapia efetiva concomitante;
(f) A não inferioridade da levofloxacino 750 mg 1x/dia por 5 dias foi estabelecida como o limite superior do intervalo de confiança 95% para a diferença da taxa de resposta entre os grupos < 15%;
(g) População para análise microbiológica primária: pacientes que seguiram o protocolo e tiveram diagnóstico microbiológico confirmado;
(h) População para análise primária: intenção de tratar pacientes que receberam uma ou mais doses da medicação de estudo.
NR=Não relatado

TABELA 2: Eficácia de levofloxacino venoso/oral (LEV) 750 mg uma vez dia (1x) por 5 dias versus ciprofloxacino (CIP) 400 mg venoso/500 mg oral duas vezes/dia (2x) por 10 dias em pacientes (pctes) com infecção do trato urinária complicada (ITUc) ou pielonefrite aguda (PA). Dados de estudo prospectivo de não inferioridade, randomizado, duplo-cego e multicêntrico (9) e de análise separada de pacientes com PA (10). Adaptado da referência 1.

Estudo (população análise primária)	Tratamento dose/mg (duração/dias)	Resposta Clínica % (n) [a]	Intervalo Confiança 95%	Resposta Microbiológica % (n) [b]	Intervalo Confiança 95%
Estudo principal					
Pctes ITUc ou PA população ITT modificado[c]	LEV 750 1x (5)	81,1 (317)	-7,2/5,3	79,8 (317)	-6,3/6,3[d]
	CIP 400/500 2x (10)	80,1 (302)		79,8 (302)	
Pctes avaliação microbiológica	LEV 750 1x (5)	86,4 (265)	-3,9/7,8	86,0 (265)	-2,5/8,9[d]

	CIP 400/500 2x (10)	88,6 (241)		89,2 (241)	
Análise separada					
Pctes PA população ITT modificado[c]	LEV 750 1x (5)	86,2 (94)	-16,0/4,9	83,0 (94)	-14,4/7,6[d]
	CIP 400/500 2x (10)	80,6 (98)		79,6 (98)	
Pctes avaliação micorbiológica	LEV 750 1x (5)	92,5 (80)	-12,0/6,0	92,5 (80)	-7,1/8,9[d]
	CIP 400/500 2x (10)	89,5 (76)		93,4 (76)	

(a) Resposta clínica (sucesso) definida como cura e/ou melhora sintomas; resposta microbiológica definida como erradicação ou erradicação presumida de todos os patógenos identificados no início do estudo;
(b) Desfecho primário foi a erradicação microbiológica (taxa) entre os dias 15 e 22 do estudo (visita após tratamento).
(c) População ITT modificado (desfecho co-primário): intenção de tratar pacientes com diagnostico microbiológico, urocultura positiva com ≥ 105 UFC/mL e um ou mais patógenos urinários no início do estudo;
(d) A não inferioridade de levofloxacino 750 mg 1xdia por 5 dias foi estabelecida como o limite superior do intervalo de confiança 95% para a diferença da taxa de resposta entre os grupos <15%
(e) Pacientes com avaliação microbiológica (desfecho co-primário): intenção de tratar modificado de pacientes que não perderam o seguimento, tinham dados de avaliação após o tratamento e seguiram o protocolo de estudo.

As conclusões destes estudos são:

1. O levofloxacino 750 mg uma vez ao dia por 5 dias foi tão efetiva quanto 500 mg uma vez ao dia por 10 dias no tratamento da PAC na totalidade da população estudada, assim como em pacientes com PAC causada por organismos atípicos, em pacientes com PAC grave e nos acima de 65 anos (Tabela 1);
2. No tratamento da SAB em adultos, levofloxacino 750 mg uma vez ao dia por 5 dias foi igualmente tão efetiva quanto 500 mg uma vez ao dia por 10 dias (Tabela 2);
3. O levofloxacino 750 mg uma vez ao dia por 5 dias foi tão efetiva quanto o ciprofloxacino 400 ou 500 mg duas vezes ao dia por 10 dias no tratamento de adultos com ITU complicada ou PA (Tabela 2).

A utilização de tratamento antimicrobiano para exacerbações de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) está indicada em várias diretrizes nacionais e internacionais (15), em particular nos pacientes que se apresentam clinicamente como portadores de bronquite crônica. Estudo randomizado, cego, de grupos paralelos realizado em portadores de exacerbação de bronquite crônica, comparou dois esquemas distintos em portadores de bronquite crônica não complicada (VEF1 ≥ 50% previsto e < 4 exacerbações/ano) e bronquite crônica complicada (VEF1≤ 50% previsto ou entre 50 e 65% + presença co-morbidades ≥ 4 exacerbações/ano). O primeiro grupo de pacientes recebeu levofloxacino 750 mg via oral, uma vez ao dia por 3 dias ou azitromicina 500mg/dia no primeiro dia seguido de 250mg/dia entre o dia 2 e 5 do tratamento. No segundo grupo de pacientes (exacerbação por bronquite crônica complicada) os pacientes receberam levofloxacino 750 mg via oral, uma vez ao dia, por 5 dias ou amoxacilina 875 mg+clavulanato 125 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias. Sucesso na avaliação de parâmetros clínicos (melhora de sintomas e retorno a condição basal) foi similar na comparação levofloxacino/azitromicina (93,0 versus 90,1%, respectivamente) e levofloxacino/amoxa-clavulanato (79, 2 versus 81,7%,

respectivamente). Para pacientes que realizaram avaliação microbiológica, a resposta clínica com levofloxacino por 3 dias foi superior que azitromicina por 5 dias (96,3 versus 87,4%, respectivamente), e similar na comparação entre levofloxacino por 5 dias em relação a amoxacilina-clavulanato por 10 dias nos portadores de bronquite crônica complicada (81,4 versus 80,9%, respectivamente). A erradicação microbiológica foi superior com levofloxacino por 3 dias comparada a azitromicina por 5 dias (93,8 versus 82,8%, respectivamente), e similar na comparação levofloxacino 5 dias com amoxacilina-clavulanato 10 dias (81,4 versus 79,8%, respectivamente). (16)

Em análise post-hoc deste mesmo estudo (17), 341 patógenos foram isolados, 41,9% deles flora tradicional de exacerbações de bronquite crônica, 53,1% outros microorganismos Gram-negativos e 5% Gram-positivos. A suscetibilidade geral dos patógenos à levofloxacino foi de 97,1% e 90,6% à amoxacilina/clavulanato (p<0,001). Os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos. Os autores concluem pela similaridade dos tratamentos para as diferentes gravidades de exacerbação de bronquite crônica.

Estudo clínico publicado em 2002 verificou a eficácia do levofloxacino na dose de 750 mg para o tratamento de infecções de pele e subcutâneo complicadas. 339 pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para receber levofloxacino 750mg 1X/dia endovenoso, oral ou endovenoso/oral, ou tircacilina-clavulanato 3,1g endovenoso a cada 4 a 6 horas, que pode ser seguido por amoxicilina-clavulanato 875mg a cada 12 horas. Na população clinicamente avaliável, os dois regimes mostraram equivalência terapêutica (taxas de sucesso de 84,1% e 80,3%, respectivamente). Na população microbiologicamente avaliável, a taxa de erradicação foi de 83,7% nos tratados com levofloxacino, e de 71,4% nos tratados com tircacilina-clavulanato (intervalo de confiança de 95%: -24,3 a -0,2). Ambos os tratamentos foram bem tolerados. Este estudo demonstra que levofloxacino (750mg 1X/dia) é seguro e pelo menos tão efetivo que tircacilina-clavulanato para o tratamento de infecção de pele e subcutâneo complicada. (19)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O Levotac® (levofloxacino) é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro, para administração oral ou infusão intravenosa. Quimicamente, o levofloxacino é o isômero levógiro (isômero-L) do racemato ofloxacina, um agente antibacteriano quinolônico. A atividade antibacteriana da ofloxacina deve-se basicamente ao isômero-L. O mecanismo de ação do levofloxacino hemi-hidratado e de outros antibacterianos quinolônicos envolve a inibição da DNA-girase (topoisomerase bacteriana II), uma enzima necessária à replicação, transcrição, restauração e recombinação do DNA. Nesse sentido, o isômero-L produz mais ligações de hidrogênio e, portanto, complexos mais estáveis com a DNA-girase do que o isômero-D. Microbiologicamente, isso se traduz numa atividade antibacteriana 25 a 40 vezes maior para o isômero-L, o levofloxacino, do que para o isômero-D. Os derivados quinolônicos inibem rápida e especificamente a síntese do DNA bacteriano.

Microbiologia

O levofloxacino apresenta atividade *in vitro* contra um amplo espectro de bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positivas e gram-negativas.

A atividade bactericida do levofloxacino é rápida e frequentemente ocorre em níveis próximos da Concentração Inibitória Mínima (CIM).

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

• **Aeróbios Gram-negativo**

*Acitnetobacter baumannii**

*Citrobacter freudii**

Eikenella corrodens

Enterobacter aerogenes

Enterobacter agglomerans

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Haemophilus influenzae ampi-S/R*

*Haemophilus para-influenzae**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

Moraxella catarrhalis b+/ b-

*Morganella morganii**

Pasteurella multocida

*Proteus mirabilis**

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

*Pseudomonas aeruginosa**

*Serratia marcescens**

Microrganismos com suscetibilidade intermediária

Aeróbios Gram-positivos:

Staphylococcus haemolyticus methi – R

Aeróbios Gram-negativos:

Burkholderia cepacia

Anaeróbios: *Bacteroides ovatus*

Bacteroides thetaiotamicron

Bacteroides vulgatus e *Clostridium difficile*.

• **Microrganismos resistentes**

Aeróbios Gram-positivos:

Staphylococcus aureus methi – R

* A eficácia clínica foi comprovada

através de estudos clínicos.

• **Aeróbios Gram-positivos**

*Enterococcus faecalis**

Staphylococcus aureus methi-S
Staphylococcus haemolyticus methi-S
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus, grupo C e G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae peni-l/S/R*
*Streptococcus pyogenes**

• **Anaeróbios**
Bacteroides fragilis
Clostridium perfingens
Peptostreptococcus

• **Outros microrganismos**
*Chlamydia pneumoniae**
Chlamydia psittaci
*Legionella pneumophila**
*Mycoplasma pneumoniae**

* A eficácia clínica foi comprovada através de estudos clínicos.

O levofloxacino é ativo contra as cepas produtoras de *beta*-lactamase dos microorganismos listados anteriormente. O levofloxacino não é ativo contra o *Treponema pallidum*.
Resistência ao levofloxacino devido à mutação espontânea *in vitro* é um fenômeno muito raro. Embora tenha sido observada resistência cruzada entre levofloxacino e outras fluorquinolonas, alguns microrganismos resistentes a outras quinolonas, como o ofloxacino, podem ser sensíveis ao levofloxacino. Na falta de um teste de sensibilidade ao levofloxacino, a sensibilidade do microrganismo ao ofloxacino pode ser utilizada para predizer a sensibilidade ao levofloxacino. Contudo, embora microrganismos sensíveis ao ofloxacino possam ser considerados sensíveis ao levofloxacino, o contrário nem sempre é verdadeiro.

Propriedades farmacocinéticas
O levofloxacino é rápido e quase completamente absorvido após a administração oral. O pico de concentração plasmática é obtido uma a duas horas após a ingestão. A biodisponibilidade absoluta de uma dose oral de 500 mg de levofloxacino é de aproximadamente 99%. A ingestão de alimentos não altera de maneira clinicamente significativa a absorção do levofloxacino.
A atividade do levofloxacino depende de sua concentração, e o preditor mais utilizado para medir sua eficácia clínica e microbiológica é a relação entre a área sob a curva de tempo da concentração plasmática (ASC) dividida pela concentração inibitória mínima (MIC). Uma razão ASC/MIC maior que 30 é utilizada em alguns estudos para prever a atividade *in vivo*, particularmente contra o pneumococo, mas uma razão mais elevada (>100) parece indicar um efeito bactericida, reduzindo

o potencial de ocorrer mutação bacteriana. Em análises farmacodinâmicas simuladas com levofloxacino 750 mg, a probabilidade de uma relação ASC/MIC ≥ 30 ser obtida no plasma foi ≥ 97%. (1) após a administração oral, o levofloxacino é rapidamente absorvido e concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 1 a 2 horas.

As concentrações plasmáticas do levofloxacino após a administração intravenosa são semelhantes e comparáveis, em extensão (ASC), 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. A farmacocinética do levofloxacino é linear e previsível após a administração de doses únicas e doses múltiplas de 50 a 600 mg. As concentrações plasmáticas aumentam proporcionalmente com o aumento das doses orais, numa faixa de 250 a 1.000 mg. O estado de equilíbrio é atingido em período de 3 dias.

O volume médio de distribuição do levofloxacino varia, em geral, de 89 a 112 litros após doses únicas ou múltiplas de 500 mg, indicando ampla distribuição pelos tecidos.

As concentrações máximas do levofloxacino na mucosa brônquica e fluído epitelial após a administração de 500 mg foram de 8,3 mcg/g e 10,8 mcg/mL, respectivamente. Estas concentrações foram alcançadas em aproximadamente uma hora após a administração. A concentração nos tecidos pulmonares após a administração de 500 mg por via oral foi de aproximadamente 11,3 mcg/g e foi alcançada 4 a 6 horas após a administração. As concentrações nos pulmões constantemente excederam às do plasma. Nos fluídos vesicais as concentrações máximas de levofloxacino foram de 4,0 e 6,7 mcg/mL, 2 - 4 horas após a administração, após 3 dias com doses de 500 mg, uma ou duas vezes ao dia, respectivamente.

O levofloxacino possui baixa penetração no fluído cérebro-espinhal.

A penetração do levofloxacino na bile é rápida e completa. O levofloxacino também penetra rapidamente no tecido ósseo, 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 levofloxacino às proteínas séricas, é de aproximadamente 30 a 40%.

O levofloxacino é esterioquimicamente estável no plasma e na urina e não se converte metabolicamente no seu enantiômero, a D-ofloxacina. A biotransformação do levofloxacino é limitada, uma vez que a droga é basicamente excretada inalterada 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. As concentrações urinárias médias, 8 - 12 horas após a administração de uma dose oral única de 150 mg, 300 mg ou 500 mg de levofloxacino foram 44 mg/L, 91 mg/L e 200 mg/L, respectivamente. Menos de 5% da dose administrada é recuperada na urina como desmetil e N-óxido metabólitos, os únicos metabólitos identificados no homem. Estes metabólitos não apresentam atividade farmacológica relevante.

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

A farmacocinética do levofloxacino fica alterada em pacientes com insuficiência renal, portanto é necessário o ajuste da dose (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Não há diferenças significativas na cinética do levofloxacino entre jovens e idosos, a não ser as diferenças associadas ao *clearance* de creatinina.

A análise separada de indivíduos do sexo feminino e masculino demonstrou diferenças variando de pequenas à não significativas da farmacocinética do levofloxacino com relação ao sexo. O significado clínico destas diferenças ainda não está claro.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Levotac® (levofloxacino) 750 mg 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
- mulheres lactantes.

O uso em crianças e adolescentes, durante a gravidez e em mulheres lactantes está contraindicado porque, a julgar pelos experimentos em animais, o risco de danos causados na cartilagem de organismos em crescimento, não pode ser excluído completamente.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

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

Categoria de risco na gravidez: categoria C.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 fenbufeno e anti-inflamatórios não-esteroidais similares ou com fármacos que diminuem o limiar da convulsão cerebral, como a teofilina (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

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 dificile*. Na suspeita de colite pseudomembranosa, a administração de Levotac® (levofloxacino) 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 contraindicados nesta situação.

Tendinite

A tendinite, raramente observada com 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 corticosteroides. Na suspeita de tendinite, o tratamento com Levotac® (levofloxacino) deve ser interrompido imediatamente e trocado para antibiótico de classe diferente das fluoroquinolonas, a fim de que o tratamento do paciente seja finalizado.
O tratamento apropriado (por exemplo: imobilização) deve ser iniciado no tendão afetado.

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 contraindicação 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
Levotac® (levofloxacino) 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 item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA – "Dados de segurança pré-clínica" e item. 4 CONTRAINDICAÇÕES).

Precauções

Idosos
Não há necessidade de ajuste das doses, desde que esses pacientes não tenham alterações na função renal. (Ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – "Prolongamento do Intervalo QT").

Crianças e adolescentes
O uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos está contraindicado devido ao risco de danos causados na cartilagem de organismos em crescimento, o que não pode ser excluído completamente, considerando os experimentos em animais.

Restrições a grupos de risco

Pacientes com insuficiência do fígado
Não é necessário ajuste de dose, uma vez que levofloxacino não é extensivamente metabolizado pelo fígado, sendo sua principal via excreção a renal.

Pacientes com insuficiência renal
A dose de levofloxacino deve ser ajustada nos pacientes com insuficiência renal, uma vez que o levofloxacino é excretado principalmente pelos rins.

Prevenção da fotossensibilização

Embora a fotossensibilização seja muito rara com levofloxacino, 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

Como outros antibióticos, o uso de Levotac® (levofloxacino), especialmente se prolongado, pode resultar em um crescimento excessivo de organismos não suscetíveis. Avaliações repetidas das condições dos pacientes são essenciais. Devem ser tomadas medidas apropriadas, caso ocorra superinfecção durante o tratamento.

Prolongamento do Intervalo QT

Foram relatados casos muito raros de prolongamento do intervalo QT em pacientes utilizando fluorquinolonas, incluindo levofloxacino. Deve-se ter precaução quando do uso de fluorquinolonas, incluindo levofloxacino, em pacientes com fatores de risco conhecidos para o prolongamento do intervalo QT, tais como:

• Idosos
• Distúrbio eletrolítico (hipocalemia, hipomagnesemia).
• Síndrome QT longo congênito
• Doença cardíaca (por exemplo: insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, bradicardia).
• Uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o Intervalo QT (por exemplo: antiarrítmica classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos). (Ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES "Pacientes Idosos"; item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; item 9. REAÇÕES ADVERSAS e item 10. SUPERDOSE).

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 do levofloxacino.

Hipoglicemia

Como com todas as quinolonas, foi relatada hipoglicemia, geralmente em pacientes diabéticos recebendo tratamento concomitante com agentes hipoglicemiantes orais (p.ex. glibenclamida) ou com insulina. Nesses pacientes diabéticos é recomendada monitorização cuidadosa da glicose sanguínea. As fluoroquinolonas tem o potencial de interferir na homeostase da glicose, acarretando hiper ou hipoglicemia. Estudos mostram que esse risco é maior com o gatifloxacino e com o levofloxacino, em especial hipoglicemia em pacientes idosos diabéticos recebendo tratamento com agentes hipoglicemiantes orais ou com insulina. Nesse grupo de pacientes, é recomendada monitorização cuidadosa da glicose sanguínea pelo potencial risco de coma. Além disso, o paciente deve ser informado quanto aos sintomas da hipoglicemia (sudorese, fraqueza, palidez, confusão mental, entre outros) e quanto à possibilidade destes sintomas aparecerem com apenas uma dose.

Neuropatia periférica

Foi relatada neuropatia periférica sensorial ou sensorimotora, a qual pode ser de início rápido, em pacientes recebendo fluorquinolonas, incluindo levofloxacino.

Caso o paciente apresente sintomas de neuropatia, levofloxacino deve ser suspenso, isso minimizará o possível risco de desenvolvimento de uma condição irreversível.

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 Levotac® (levofloxacino) administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

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 pré-existente 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. (23, 24)

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

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Atenção: Contém 73,51 mg de lactose/comprimido revestido.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alimentos

Não existe interação clinicamente significativa de Levotac® (levofloxacino) comprimidos com alimentos. Levotac® (levofloxacino) comprimidos pode, portanto, ser administrado concomitante a alimentos (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - “Propriedades farmacocinéticas”).

Sais de ferro ou antiácidos contendo magnésio ou alumínio

É recomendado que preparações contendo cátions bivalentes ou trivalentes como sais de ferro ou antiácidos contendo magnésio ou alumínio não sejam administradas duas horas antes ou depois da administração de Levotac® (levofloxacino) comprimidos. Não foi observada interação com carbonato de cálcio.

Sucralfato

A biodisponibilidade de Levotac® (levofloxacino) comprimidos é significativamente reduzida na administração concomitante com sucralfato. Caso o paciente esteja recebendo sucralfato e Levotac® (levofloxacino) comprimidos, é recomendável administrar o sucralfato 2 horas após a administração de Levotac® (levofloxacino) comprimidos.

Teofilina, fenbufeno ou anti-inflamatórios não-esteroidais similares

Nos estudos clínicos, não houve interação farmacocinética com Levotac® (levofloxacino) e teofilina. Entretanto, pode ocorrer uma redução pronunciada no limiar da convulsão cerebral na administração concomitante de quinolonas e teofilina, fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais ou outros agentes que diminuem o limiar da convulsão. As concentrações de levofloxacino foram cerca de 13% mais altas na presença de fenbufeno do que quando administrados separadamente.

Probenecida e cimetidina

Deve-se ter cautela na administração concomitante de levofloxacino 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 levofloxacino. 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 levofloxacino 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.

Medicamentos conhecidos por prolongar o Intervalo QT

O levofloxacino, como outras fluorquinolonas, devem ser utilizados com precaução em pacientes recebendo medicamentos conhecidos por prolongar o Intervalo QT (por exemplo: antiarrítmica classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos). (Ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – “Prolongamento do Intervalo QT”).

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, glibenclamida, ranitidina e varfarina.

Testes laboratoriais

O levofloxacino pode inibir o crescimento do microrganismo *Mycobacterium tuberculosis* e, portanto, pode fornecer resultados falso-negativos nos diagnósticos bacteriológicos da tuberculose.

Em pacientes tratados com levofloxacino, a determinação de opioides na urina pode apresentar resultados falso-positivos. Pode ser necessário confirmar exames de opioides através de métodos mais específicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Levotac® (levofloxacino) deve ser conservado em temperatura ambiente (de 15º e 30º C).

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

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.

Comprimido revestido biconvexo, de cor marrom claro a marrom, oval com bordas chanfradas, liso de ambos os lados. Os comprimidos devem estar livres de defeitos físicos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos:

A posologia recomendada é de 1 comprimido uma vez ao dia de acordo com a indicação médica:

1) Sinusite aguda bacteriana (SAB): 1 comprimido uma vez ao dia por 5 dias;

2) Pneumonia adquirida na comunidade (PAC): 1 comprimido uma vez ao dia por 5 dias;

3) Infecções do trato urinário (ITU) complicadas: 1 comprimido uma vez ao dia por 5 dias;

4) Pielonefrite aguda (PA): 1 comprimido uma vez ao dia por 5 dias.

Nos pacientes com função renal comprometida (*clearance* de creatinina <50mL/min), o ajuste da posologia é necessário para evitar o acúmulo de levofloxacino devido à diminuição da depuração.

• Depuração da creatinina entre 20 e 49 mL/min: a dose é de 1 comprimido de 750mg a cada 48 horas.

• Depuração da creatinina entre 10 e 19 mL/min: a dose inicial é de 1 comprimido de 750mg e depois de 1 comprimido de 500mg a cada 48 horas.

Hemodiálise ou diálise peritoneal crônica: a dose inicial é de 1 comprimido de 750mg e depois continuar com 1 comprimido de 500mg a cada 48 horas.

• Pacientes com infecção pelo HIV e doença renal crônica ou doença renal em estágio terminal: *Clearance* de Creatinina <50mL/min devem receber uma dose de 500mg, seguida de 250mg a cada 48 horas. Pacientes com *Clearance* de Creatinina entre 50 e 80 mL/min devem receber uma dose inicial de 500mg, seguidas de 250mg a cada 24 horas; Pacientes com *Clearance* de creatinina < 30mL/min devem receber 750 a 1000 mg 3X/semana**.**

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As informações fornecidas abaixo estão baseadas nos dados de estudos clínicos, em 5244 pacientes tratados com levofloxacino e em extensa experiência pós-comercialização internacional desta molécula nesta concentração. 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/anafilactóides, reações cutâneas
Comum: *rash*, prurido.
Incomum: erupção cutânea, flebite, reação de hipersensibilidade.
Raro: urticária, broncospasmo/dispneia, necrólise epidermal tóxica (Síndrome de Lyell), Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).
Muito raro: angioedema, hipotensão, fotossensibilização.
Casos Isolados: erupções bolhosas graves como Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme exsudativo, fototoxicidade, choque anafilático / anafilactóide.
Algumas vezes, as reações anafiláticas/anafilactóides e muco-cutâneas podem ocorrer mesmo após a primeira dose.

- Gastrintestinal, metabolismo
Comum: náusea, vômito, diarreia, indigestão, constipação, dor abdominal.
Incomum: anorexia, dispepsia, hiperglicemia, hipoglicemia, hipercalemia, pancreatite, estomatite, diarreia com sangue, que em casos muito raros pode ser indicativa de enterocolite, incluindo colite pseudomembranosa.

- Neurológica/Psiquiátrica
Comum: tontura / vertigem, cefaleia, insônia.
Incomum: sonolência, desordens do sono, pesadelos, confusão, convulsões, tremor, ansiedade, depressão.
Raro: reações psicóticas (por exemplo: alucinações), parestesia, agitação.
Muito raro: neuropatia periférica sensorial ou sensório-motora, distúrbios visuais (diplopia) e auditivos, distúrbios no paladar e olfato.
Casos isolados: desordens psicóticas com comportamentos de autorrisco, incluindo atos ou idealizações suicidas**,** encefalopatia, neuropatia periférica, pseudotumor cerebral, hipertensão intracraniana, *delirium*, paranoia.

- Cardiovascular
Comum: dor torácica, edema.
Incomum: arritmia ventricular, taquicardia ventricular, parada cardíaca.
Raro: taquicardia, hipotensão, vasculite.
Muito raro: choque (anafilático/anafilactóide).

Casos isolados: *Torsaide de pointes*, prolongamento do intervalo QT. (Ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – "Advertências - Prolongamento do Intervalo QT").

- Musculoesquelética
Incomum: alterações na marcha, artralgia, artrite, artropatia, mialgia, tendinite.
Muito raro: fraqueza muscular.
Casos isolados: rabdomiólise, lesões musculares, exacerbação de miastenia gravis, ruptura do tendão (por exemplo: tendão de Aquiles).

- Problemas hepáticos e renais
Incomum: aumento de enzimas hepáticas, aumentos da bilirrubina e creatinina sérica, alteração da função hepática, insuficiência renal aguda.
Raro: necrose hepática, hepatite, icterícia.
Muito raro: reações hepáticas
Casos isolados: nefrite intersticial, insuficiência hepática com casos fatais.

- Distúrbios Hematológicos
Incomum: anemia, leucopenia, distúrbios granolucitopênicos, trombocitopenia.
Raro: neutropenia, leucopenia, pancitopenia, anemia aplástica, anemia hemolítica, agranulocitose, púrpura trombocitopênica.
Casos isolados: eosinofilia, aumento do tempo de protrombina.

- Outros
Comum: candidíase urogenital, vaginite, dispneia.
Incomum: astenia, supercrescimento de fungos e proliferação de outros microrganismos resistentes.
Raro: febre, pirexia, doença do soro.
Muito raro: pneumonite alérgica.
Casos isolados: alveolite extrínseca alérgica.

- 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 porfiria em pacientes com porfiria.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

Em estudos de farmacologia clínica realizados com superdoses 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 podem-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.

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson VR, Perry CM. Levofloxacin. A Review of its use as a High-Dose, Short-Course Treatment for Bacterial Infection. Drugs 2008; 68: 535-565.
2. Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. Drugs 2003; 63: 2769-802.
3. File Jr TM. New insights in the treatment by levofloxacin. Chemotherapy 2004; 50 Suppl. 1: 22-8.
4. Wargo KA, Wargo NA, Eiland III EH. Maximizing pharmacodynamics with high-dose levofloxacin. Hosp Pharm 2005; 40: 777-87.
5. Segreti J, House HR, Siegel RE. Principles of antibiotic treatment of community acquired pneumonia in the outpatient setting. Am J Med 2005; 118: 21-8S.
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto, Bartlett JG, et al. Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumoniain Adults. Clinical Infectious Diseases 2007; 44:S27–72.
7. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm [published erratum appears in Clin Infect Dis 2003; 37: 1147]. Clin Infect Dis 2003; 37: 752-60
8. Poole M, Anon J, Paglia M, et al. A trial of high-dose, short course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 134: 10-7.
9. Peterson J, Kaul S, Khashab M, et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750mg once-daily for 5 days with ciprofloxacin 400/500mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Urology 2008; 71: 17-22.
10. Klausner HA, Brown P, Peterson J, et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. Curr Med Res Opin 2007; 22: 2637-45.
11. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. Efficacy of 750-mg 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. Curr Med Res Opin 2004; 20: 555-63.
12. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, et al. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized fine risk class III/IV community-acquired pneumonia patients. Respir Med 2006; 100: 2129-36.
13. Shorr AF, Zadeikis N, Xiang JX, et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥65 years with community-acquired pneumonia. Clin Ther 2005; 27: 1251-9.
14. File Jr TM, Milkovich G, Tennenberg AM, et al. Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment community-acquired pneumonia. Curr Med Res Opin 2004; 20: 1473-81.
15. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Uptodate 2008. www.goldcopd.com. Acessado em setembro 2009.
16. Martinez FJ, Grossman FR, Zadeikis N, et al. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg. Eur Respir J 2005; 25: 1001–1010.
17. Grossman RF, Ambrusz ME, Fisher AC, et al. Levofloxacin 750 mg QD for five days versus amoxicillin/clavulanate 875 mg/125 mg BID for ten days for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: a post hoc analysis of data from severely ill patients. Clin Ther. 2006; 28:1175-80.
18. Frei CR, Jaso TC, Mortensen EM, et.al. Oramasionwu CU, Ruiz AD, Makos BR, Ruiz JL, Attridge RT, Mody SH, Fisher A, Schein JR. Medical resource utilization among community-acquired pneumonia patients initially treated with

levofloxacin 750 mg daily versus ceftriaxone 1000 mg plus azithromycin 500 mg daily: a US-based study. Curr Med Res Opin. 2009;25:859-68.
19. Aspinall SL, Good CB, Jiang R, et.al. Cunningham FE. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? Clin Infect Dis. 2009 Aug 1;49(3):402-8.
20. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, et.al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. N Engl J Med. 2006 Mar 30;354(13):1352-61.
21. Chou HW, Wang JL, Chang CH, et. Al. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. Clin Infect Dis. 2013 Oct;57(7):971-80.
22. SAFETY ALERTS FOR HUMAN MEDICAL PRODUCTS, U.S FOOD &. DRUG ADMINISTRATION. **Fluoroquinolone Antibiotics: FDA Requires Labeling Changes Due to Low Blood Sugar Levels and Mental Health Side Effects.: Safety Alerts for Human Medical Products**. 2018. Disponível em:< https://www.fda.gov/>. Acesso em: 20 dez. 2018.
23. Pasternak B, et al. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. BMJ 2018; 360: k678.
24. Daneman N, et al. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. BMJ Open 2015; 5: e010077.

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0298.0589

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Produzido por:

ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED

Ahmedabad – Índia

Importado por:

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda

Portal de Jacaraípe - SERRA/ES

CNPJ: 05.254.971/0011-53

Registrado por:

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Rod. Itapira-Lindoia, Km 14, Itapira – SP

CNPJ 44.734.671/0001-51 Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM RETENÇÃO DA RECEITA.

RM_0020_06

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/03/2025.

Anexo B - Histórico de alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**Número Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/09/2024	1279441/24-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Todos o os itens foram adequados à Bula Padrão de Tamiram (levofloxacino) da Eurofarma laboratórios S.A., publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 13/06/2023.	VP/VPS	Comprimido Revestido 750 mg
08/04/2025		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	------	------	------	------	VP Item 3. “Quando não devo usar este medicamento?” Item 4. “O que devo saber antes de usar este medicamento?” Item 5. “Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?” Item 8. “Quais os males que este medicamento pode me causar?” VPS Item 4. “Contraindicações” Item 5. “Advertências e precauções” Item 7. “Cuidados de armazenamento” Item 9. “Reações Adversas”	VP/VPS	Comprimido Revestido 750 mg