



RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levofloxacina Basi 5 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

250 mg de levofloxacina em saco com 50 ml de solução para perfusão.

500 mg de levofloxacina em saco ou frasco com 100 ml de solução para perfusão.
Cada ml de solução contém 5 mg de levofloxacina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Levofloxacina Basi solução para perfusão está indicado em adultos para o tratamento das seguintes infecções (ver secções 4.4 e 5.1):

- Pneumonia adquirida na comunidade
- Infecções cutâneas e dos tecidos moles complicadas

Para as infecções previamente indicadas, Levofloxacina Basi deve ser usado apenas quando é considerado inadequado o uso de outros agentes antibacterianos normalmente recomendados para o tratamento destas infecções.

- Pielonefrite aguda e infecções do trato urinário complicadas (ver secção 4.4)
- Prostatite bacteriana crónica
- Antraz por inalação: profilaxia de pós-exposição e tratamento curativo (ver secção 4.4)

Devem ser consideradas as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Levofloxacina Basi solução para perfusão, é administrado por perfusão intravenosa lenta, uma ou duas vezes por dia. A posologia depende do tipo e gravidade da infecção e da suscetibilidade do presumível patogéneo causal. O tratamento com Levofloxacina Basi após utilização inicial intravenosa, pode ser completado com uma apresentação oral apropriada de acordo com o RCM dos comprimidos revestidos por película e a situação do doente. Dada a bioequivalência das formas oral e parentérica, pode ser usada a mesma posologia.

Posologia

As seguintes recomendações de dose podem ser utilizadas para o Levofloxacina Basi:



Posologia em doentes com função renal normal (depuração da creatinina > 50 ml/min)

Indicação	Regime posológico diário (de acordo com a gravidez)	Duração total do tratamento ¹ (de acordo com a gravidez)
Pneumonia adquirida na comunidade	500 mg uma ou duas vezes por dia	7 - 14 dias
Pielonefrite aguda	500 mg uma vez por dia	7 - 10 dias
Infeções complicadas do trato urinário	500 mg uma vez por dia	7 - 14 dias
Prostatite bacteriana crónica	500 mg uma vez por dia	28 dias
infeções cutâneas e dos tecidos moles complicadas	500 mg uma ou duas vezes por dia	7 - 14 dias
Antraz por inalação	500 mg uma vez por dia	8 semanas

1 A duração total do tratamento inclui o tratamento por via intravenosa e por via oral.

O tempo para passagem do tratamento por via intravenosa para o tratamento por via oral depende da situação clínica, mas normalmente é 2 a 4 dias.

Populações especiais

Compromisso da função renal (depuração da creatinina £ 50 ml/min)

Depuração da creatinina	Posologia		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
	primeira dose: 250 mg	primeira dose: 500 mg	primeira dose: 500 mg
50 - 20 ml/min	em seguida: 125 mg/24 h	em seguida: 250 mg/24 h	em seguida: 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min	em seguida: 125 mg/48 h	em seguida: 125 mg/24 h	em seguida: 125 mg/12 h
<10 ml/min (incluindo hemodiálise e DPAC) ¹	em seguida: 125 mg/48 h	em seguida: 125 mg/24 h	em seguida: 125 mg/24 h

1 Não são necessárias doses adicionais após hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatória contínua (DPAC).

Compromisso da função hepática

Não é necessário ajuste da dose dado que a levofloxacina não é metabolizada em quantidade relevante pelo fígado e é principalmente excretada pelos rins.

População idosa

Não é necessário ajuste da dose em idosos, exceto o que se impuser em face da função renal (ver secção 4.4 "Tendinite e rutura de tendões" e "Prolongamento do intervalo QT").

População pediátrica



O Levofloxacina Basi está contraindicado em crianças e adolescentes em crescimento (ver secção 4.3).

Modo de administração

Levofloxacina Basi, solução para perfusão, destina-se apenas à perfusão intravenosa lenta e é administrado uma ou duas vezes por dia. O tempo de perfusão deve ser de, pelo menos, 30 minutos para 250 mg ou 60 minutos para 500 mg de Levofloxacina Basi, solução para perfusão (ver secção 4.4).

Para incompatibilidades ver secção 6.2 e compatibilidade com outras soluções para perfusão ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

A solução para perfusão de levofloxacina não deve ser usada:

- em doentes com hipersensibilidade à levofloxacina, outras quinolonas ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1,
- em doentes com epilepsia,
- em doentes com história de distúrbios tendinosos relacionados com a administração de fluoroquinolonas,
- em crianças e adolescentes em crescimento,
- durante a gravidez,
- em mulheres que amamentam.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O uso de levofloxacina deverá ser evitada em doentes que tenham tido reações adversas graves no passado ao utilizar medicamentos que contêm quinolona ou fluoroquinolona (ver secção 4.8). O tratamento destes doentes com levofloxacina só deverá ser iniciado na ausência de opções de tratamento alternativas e após uma avaliação cuidadosa do benefício/risco- (ver também secção 4.3).

Aneurisma e dissecção da aorta, e regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecção da aorta, particularmente nos doentes idosos, e de regurgitação da válvula mitral e aórtica após a toma de fluoroquinolonas. Foram notificados casos de aneurisma e dissecção da aorta, por vezes complicados por rutura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/insuficiência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes que receberam fluoroquinolonas (ver secção 4.8).

Portanto, as fluoroquinolonas devem ser utilizadas apenas após avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em doentes com história familiar positiva de aneurisma ou doença congénita das válvulas cardíacas, ou em doentes diagnosticados com aneurisma aórtico pré-existente e/ou dissecção aórtica ou doença das válvulas cardíacas, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes

- para ambos aneurisma e dissecção da aorta e regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (por ex., doenças do tecido conjuntivo, tais como síndrome de Marfan ou

síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Turner, doença de Behçet, hipertensão, artrite reumatoide) ou adicionalmente

- para aneurisma e dissecção da aorta (por ex., vasculopatias, tais como arterite de Takayasu ou arterite de células gigantes, ou aterosclerose conhecida, ou síndrome de Sjögren) ou adicionalmente
- para regurgitação/insuficiência da válvula cardíaca (por ex., endocardite infeciosa).

O risco de aneurisma e dissecção da aorta, e a sua rutura, pode também estar aumentado em doentes tratados concomitantemente com corticosteroides sistémicos.

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

Os doentes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatos em caso de dispneia aguda, novo aparecimento de palpitações cardíacas ou desenvolvimento de edema do abdómen ou das extremidades inferiores.

Os *S. aureus* resistentes à meticilina (SARM) muito provavelmente possuem corressistência às fluoroquinolonas, incluindo à levofloxacina. Deste modo, a levofloxacina não está recomendada para o tratamento de infeções suspeitas ou conhecidas por SARM, a não ser que os resultados laboratoriais confirmem a suscetibilidade do micro-organismo à levofloxacina (e os agentes antibacterianos geralmente recomendados para o tratamento de infeções por SARM sejam considerados inadequados).

A resistência da *E. coli* – o patogéneo mais frequentemente envolvido nas infeções do trato urinário - às fluoroquinolonas varia na União Europeia. Os prescritores devem considerar a prevalência local da resistência da *E. coli* às fluoroquinolonas.

Antraz por inalação: o uso em humanos é baseado em dados de suscetibilidade in vitro do *Bacillus anthracis* e em dados experimentais em animais conjuntamente com dados limitados em humanos. Os médicos devem considerar os documentos nacionais e/ou internacionais referentes ao tratamento do antraz.

Tempo de perfusão

Deve ser respeitado o tempo de perfusão recomendado de pelo menos 30 minutos para 250 mg ou 60 minutos para 500 mg da solução para perfusão de Levofloxacina Basi. É conhecido que durante a perfusão de ofloxacina se pode desenvolver taquicardia e uma diminuição temporária da tensão arterial. Em casos raros, como consequência de uma queda acentuada da tensão arterial, pode ocorrer um colapso circulatório. Se ocorrer uma queda acentuada durante a perfusão de levofloxacina (isómero I da ofloxacina), a perfusão deve ser interrompida imediatamente.

Reações adversas medicamentosas graves, prolongadas, incapacitantes e potencialmente irreversíveis

Foram notificados casos muito raros de reações adversas medicamentosas graves prolongadas (que persistem meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis que afetam sistemas de órgãos diferentes, por vezes múltiplos (musculoesquelético, nervoso, psiquiátrico e sensorial) em doentes tratados quinolonas e fluoroquinolonas, independentemente da sua idade e de fatores de risco preexistentes. A levofloxacina deve ser descontinuada imediatamente aos primeiros



sinais ou sintomas de qualquer reação adversa grave e os doentes deverão ser aconselhados a contactar o seu médico para aconselhamento.

Tendinite e rutura de tendão

Poderá ocorrer, em doentes que estejam a receber doses diárias de 1000 mg de levofloxacina, tendinite e rutura de tendão (entre outros, mas especialmente, o tendão de Aquiles), por vezes bilateral, logo nas 48 horas após o início do tratamento com quinolonas e fluoroquinolonas e a sua ocorrência foi notificada até vários meses após a descontinuação do tratamento. O risco de tendinite e rutura de tendão é maior em doentes mais idosos, doentes com compromisso renal, doentes com transplantes de órgãos sólidos e doentes tratados concomitantemente com corticosteroides e doentes que estejam a receber doses diárias de 1000 mg. Portanto, deve ser evitada a utilização concomitante de corticosteroides.

Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, edema doloroso, inflamação), deverá ser descontinuado o tratamento com levofloxacina e considerado um tratamento alternativo. O(s) membro(s) afetado(s) deverá(ão) ser devidamente tratado(s) (por exemplo, por imobilização). Não deverão ser utilizados corticosteroides se ocorrerem sinais de tendinopatia.

Mioclonia

Foram reportados casos de mioclonia em doentes a receber levofloxacina (ver secção 4.8). O risco de mioclonia é maior em doentes idosos, e em doentes com compromisso renal caso a dose de levofloxacina não seja ajustada de acordo com a depuração de creatinina. A levofloxacina deve ser descontinuada imediatamente à primeira ocorrência de mioclonia e deve ser iniciado o tratamento adequado.

Doença associada com o Clostridium difficile

A ocorrência de diarreia, particularmente se for grave, persistente e/ou sanguinolenta, durante ou após o tratamento com levofloxacina (incluindo várias semanas após o tratamento), pode ser sintomática de doença associada ao Clostridium difficile (Dacd). A dacd pode variar em termos de gravidade desde ligeira até potencialmente fatal, da qual a forma mais grave é a colite pseudomembranosa (ver secção 4.8). E, portanto, importante considerar este diagnóstico em doentes que desenvolveram diarreia grave durante ou após o tratamento com levofloxacina. Se se suspeitar ou confirmar a dacd, a terapêutica com levofloxacina deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciado tratamento apropriado, o quanto antes. Nesta situação clínica, os inibidores do peristaltismo estão contraindicados.

Doentes predispostos a convulsões

As quinolonas podem diminuir o limiar convulsivo e desencadear crises convulsivas. A levofloxacina está contraindicada em doentes com história de epilepsia (ver secção 4.3) e, tal como outras quinolonas, deve ser usada com extrema precaução em doentes predispostos a convulsões ou com tratamento concomitante com substâncias ativas que diminuem o limiar de convulsão cerebral, tais como a teofilina (ver secção 4.5). No caso de crises convulsivas (ver secção 4.8), o tratamento com levofloxacina deverá ser descontinuado.

Doentes com deficiência da G-6-fosfato desidrogenase



Doentes com deficiência latente ou existente da atividade da glucose-6-fosfato-desidrogenase podem ser suscetíveis a reações hemolíticas quando tratados com agentes antibacterianos da classe das quinolonas. Assim, se a levofloxacina tiver que ser utilizada nestes doentes a potencial ocorrência de hemólise deverá ser monitorizada.

Doentes com compromisso da função renal

Dado que a levofloxacina é excretada principalmente pelos rins, a dose de Levofloxacina Basi deve ser ajustada em doentes com compromisso da função renal (ver secção 4.2).

Reações de hipersensibilidade

A levofloxacina pode provocar reações de hipersensibilidade graves ou potencialmente fatais (por ex. de angioedema a choque anafilático), ocasionalmente após a dose inicial (ver secção 4.8). Os doentes devem descontinuar o tratamento de imediato e contactar o seu médico ou um médico de urgência, que iniciará medidas de emergência adequadas.

Reação Adversa Cutânea Grave

Reações adversas cutâneas graves (SCARs) incluindo necrólise epidérmica tóxica (TEN: também conhecida como síndrome de Lyell), síndrome de Stevens Johnson (SJS) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, foram reportadas com a levofloxacina (ver secção 4.8). No momento da prescrição, os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas das reações cutâneas graves e devem ser monitorizados de perto. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a levofloxacina deve ser descontinuada imediatamente e um tratamento alternativo deve ser considerado. Se o doente tiver desenvolvido uma reação grave, como SJS, TEN ou DRESS com o uso de levofloxacina, o tratamento com levofloxacina não deve ser reiniciado neste doente em nenhum momento.

Alterações dos níveis de glucose sérica

Tal como com todas as quinolonas, têm sido notificados distúrbios dos níveis de glucose no sangue, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia, normalmente em diabéticos tratados simultaneamente com agentes hipoglicemiantes orais (por ex. glibenclamida) ou com insulina. Têm sido notificados também casos de coma hipoglicémico. Nos doentes diabéticos recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos níveis de glucose no sangue (ver secção 4.8).

Prevenção de fotossensibilização

Tem sido notificada fotossensibilização com a levofloxacina (ver secção 4.8). Recomenda-se que os doentes não se devem expor desnecessariamente à luz solar forte ou a raios UV artificiais (por ex., lâmpada de raios solares, solário) durante o tratamento e nas 48 horas após a descontinuação do tratamento, a fim de evitar fotossensibilização.

Doentes tratados com antagonistas da vitamina K



Devido ao possível aumento dos testes de coagulação (TP/INR) e/ou de hemorragia em doentes tratados com levofloxacina em associação com antagonistas da vitamina K (por ex. varfarina), os testes de coagulação devem ser monitorizados quando estes medicamentos são administrados concomitantemente (ver secção 4.5).

Reações psicóticas

Têm sido observadas reações psicóticas em doentes que tomaram quinolonas, incluindo levofloxacina. Em casos muito raros, estes progrediram para ideação suicida e comportamento autodestrutivo – algumas vezes apenas após uma toma única de levofloxacina (ver secção 4.8). No caso de o doente desenvolver estas reações, a levofloxacina deve ser descontinuada e deverão ser instituídas medidas apropriadas. Recomenda-se precaução se a levofloxacina for para ser usada em doentes psicóticos ou em doentes com antecedentes de doença psiquiátrica.

Prolongamento do intervalo QT

Deve-se ter precaução quando se usam fluoroquinolonas, incluindo a levofloxacina, em doentes com fatores de risco conhecidos por prolongarem o intervalo QT tais como, por exemplo:

- síndrome congénito de QT longo;
- uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ex. antiarrítmicos de classe IA e III, antidepressores tricíclicos, macrólidos e antipsicóticos);
- desequilíbrio eletrolítico não corrigido (ex. hipocaliemia, hipomagnesemia);
- doença cardíaca (ex. insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, bradicardia).

Doentes idosos e mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos que prolongam o intervalo QT. Deste modo, deve ter-se cuidado com a utilização de fluoroquinolonas, incluindo levofloxacina, nestas populações.

(Ver secções 4.2 Idosos, 4.5, 4.8 e 4.9).

Estudos epidemiológicos têm evidenciado um aumento do risco de aneurisma aórtico e dissecção aórtica após a administração de fluoroquinolonas, em particular na população mais idosa.

Por conseguinte, as fluoroquinolonas apenas devem ser utilizadas após uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco e após serem equacionadas outras opções terapêuticas em doentes com antecedentes familiares de aneurisma, em doentes com um aneurisma aórtico e/ou dissecção aórtica pré-existentes ou em doentes com a presença de outros fatores de risco ou patologias que possam constituir fatores de predisposição para aneurisma aórtico ou dissecção aórtica (p. ex., Síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos do tipo vascular, arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behçet, hipertensão, aterosclerose conhecida).

No caso de dor súbita no abdómen, peito ou costas, os doentes devem ser aconselhados a consultar de imediato um médico num serviço de emergência.

Neuropatia periférica

Foram notificados casos de polineuropatia sensorial ou sensorio motora que resultaram em parestesias, hipoestesias, disestesias ou fraqueza em doentes aos quais foram administradas quinolonas, incluindo fluoroquinolonas. Os doentes em



tratamento com levofloxacina devem ser aconselhados a informar previamente o seu médico antes de continuar o tratamento no caso de desenvolverem sintomas de neuropatia tais como dor, sensação de ardor, formigueiro, adormecimento ou fraqueza de modo a prevenir o desenvolvimento de uma situação potencialmente irreversível (ver secção 4.8).

Afeções hepatobiliares

Têm sido notificados casos de necrose hepática até insuficiência hepática fatal, com levofloxacina, principalmente em doentes com doenças subjacentes, como por ex. sepsis (ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a parar o tratamento e contactar o seu médico assistente caso desenvolvam sinais e sintomas de doença hepática, tais como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou abdómen sensível à dor.

Exacerbação de miastenia gravis

As fluoroquinolonas, incluindo a levofloxacina, têm atividade de bloqueio neuromuscular e podem exacerbar a fraqueza muscular em doentes com miastenia gravis. Têm sido associadas reações adversas graves, incluindo mortes e necessidade de suporte respiratório, com o uso de fluoroquinolonas em doentes com miastenia gravis. Assim, a levofloxacina não é recomendada em doentes com história de miastenia gravis.

Alterações da visão

Se ocorrer uma diminuição da visão ou se se verificarem quaisquer efeitos a nível ocular deve ser consultado imediatamente um oftalmologista (ver secções 4.7 e 4.8).

Doenças do sangue

Insuficiência da medula óssea, incluindo leucopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplástica, ou agranulocitose podem ocorrer durante o tratamento com levofloxacina (ver secção 4.8). Se houver suspeita de alguma destas doenças do sangue, o hemograma deve ser monitorizado. No caso de resultados anormais, a descontinuação do tratamento com levofloxacina deve ser considerada.

Superinfecção

O uso de levofloxacina, principalmente se prolongado, pode resultar em crescimento excessivo de organismos não suscetíveis. Se a superinfecção ocorrer durante o tratamento, devem ser tomadas medidas apropriadas.

Interferência com testes laboratoriais

Em doentes tratados com levofloxacina, a determinação de opiáceos na urina pode originar resultados falsos-positivos. Poderá ser necessário confirmar a presença de opiáceos através de métodos mais específicos.

A levofloxacina pode inibir o crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* e, portanto, dar origem a resultados falsos-negativos no diagnóstico bacteriológico da tuberculose.



Conteúdo em sódio

Este medicamento contém 177 mg (sacos de 50 ml) ou 354 mg (sacos de 100 ml) de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa). Isto é equivalente a 8.85 ou 17.7% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos no Levofloxacina Basi

Teofilina, fenbufeno ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides similares

Não foram encontradas interações farmacocinéticas da levofloxacina com a teofilina num estudo clínico. Contudo, pode ocorrer uma diminuição pronunciada do limiar de convulsão cerebral quando as quinolonas são administradas concomitantemente com teofilina, anti-inflamatórios não esteroides ou outros agentes que diminuem o limiar convulsivo.

As concentrações de levofloxacina são cerca de 13% mais elevadas na presença de fenbufeno do que em administração isolada.

Probenecida e cimetidina

A probenecida e a cimetidina tiveram um efeito estatisticamente significativo na eliminação da levofloxacina. A depuração renal da levofloxacina foi reduzida pela cimetidina (24%) e pela probenecida (34%). Isto deve-se ao facto de que ambos os medicamentos são capazes de bloquear a secreção tubular renal da levofloxacina. Contudo, é improvável que nas doses testadas no estudo, estas diferenças farmacocinéticas estatisticamente significativas tenham relevância clínica.

Deve-se ter especial cuidado quando a levofloxacina é coadministrada com medicamentos que afetam a secreção tubular renal tais como a probenecida e a cimetidina, especialmente em doentes com compromisso da função renal.

Outra informação relevante

Estudos de farmacologia clínica demonstraram que a farmacocinética da levofloxacina não foi afetada de maneira clinicamente relevante quando a levofloxacina foi administrada em conjunto com os seguintes medicamentos: carbonato de cálcio, digoxina, glibenclamida, ranitidina.

Efeitos do Levofloxacina Basi noutras medicamentos

Ciclosporina

A semivida da ciclosporina aumentou em 33% quando coadministrada com a levofloxacina.

Antagonistas da vitamina K

Foram relatados, em doentes tratados com levofloxacina em associação com antagonistas da vitamina K (por ex., varfarina), um aumento dos testes de coagulação (TP/INR) e/ou de hemorragia, os quais podem ser graves. Por conseguinte, os testes de coagulação devem ser monitorizados nos doentes em terapêutica com antagonistas da vitamina K (ver secção 4.4).



Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT

A levofloxacina, tal como outras fluoroquinolonas, deve ser usada com precaução em doentes a fazer tratamento com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ex. antiarrítmicos de classe IA e III, antidepressores tricíclicos, macrólidos e antipsicóticos) (ver secção 4.4 Prolongamento do intervalo QT).

Outra informação relevante

Num estudo de interação farmacocinética, a levofloxacina não afetou a farmacocinética da teofilina (um substrato para o CYP1A2), indicando que a levofloxacina não é um inibidor do CYP1A2.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de levofloxacina em mulheres grávidas são limitados. Estudos em animais não mostraram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Contudo, na ausência de dados em seres humanos e devido aos dados experimentais que sugerem risco de lesões, causadas pelas fluoroquinolonas, das cartilagens articulares de organismos em crescimento, a levofloxacina não deve ser usada em mulheres grávidas (ver secções 4.3 e 5.3).

Amamentação

Levofloxacina Basi está contraindicado em mulheres que amamentam. Não existe informação suficiente relativa à excreção da levofloxacina no leite humano; no entanto, outras fluoroquinolonas são excretadas no leite materno. Na ausência de dados em seres humanos e devido aos dados experimentais que sugerem risco de lesões, causadas pelas fluoroquinolonas, das cartilagens articulares de organismos em crescimento, a levofloxacina não deve ser usada em mulheres que amamentam (ver secções 4.3 e 5.3).

Fertilidade

A levofloxacina não teve efeito na fertilidade ou no desempenho reprodutivo em ratos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Alguns efeitos indesejáveis (por ex., tonturas/vertigens, sonolência, perturbações visuais) podem afetar a capacidade do doente para se concentrar e reagir, podendo, deste modo, constituir um risco nas situações em que essas capacidades têm importância especial (por ex. conduzir um automóvel ou utilizar máquinas).

4.8 Efeitos indesejáveis

A informação seguinte baseia-se em dados de estudos clínicos em mais de 8300 doentes e em extensa experiência pós-comercialização.

As frequências são definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), raros ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), muito raros ($\leq 1/10000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistemas órgãos	de de	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções infestações e			Infeções fúngicas incluindo infeções por Candida Resistência patogénica		
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	insuficiência da medula óssea incluindo anemia aplástica, pancitopenia, agranulocitose anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário				Angioedema Hipersensibilidad e (ver secção 4.4)	Choque anafiláctico Choque anafilactóidea (ver secção 4.4)
Doenças endócrinas				Síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH)	
Doenças do metabolismo e da nutrição			Anorexia	Hipoglicemia particularmente em doentes diabéticos (ver secção 4.4)	Hiperglycemia Coma hipoglicémico (ver secção 4.4)
Perturbações do foro psiquiátrico*	Insónia	Ansiedade Estado confusional Nervosismo	Reações psicóticas (por ex., alucinações, paranoia) Depressão Agitação Sonhos anormais Pesadelos		Reações psicóticas com comportamentos autodestrutivos, tais como ideação ou comportamento suicida (ver secção 4.4) Mania

Classe de sistemas órgãos	de de	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema nervoso*	Cefaleias Tonturas	Sonolência Tremor Disguesia	Convulsão (ver secções 4.3 e 4.4) Parestesias	Neuropatia periférica sensorial (ver secção 4.4) Neuropatia periférica sensorial motora (ver secção 4.4) Parosmia incluindo anosmia Discinesia Desordens extrapiramidais Ageusia Síncope Hipertensão intracraniana benigna Mioclonia	
Afeções oculares*			Distúrbios visuais tais como visão turva (ver secção 4.4)	Perda transitória de visão (ver secção 4.4)	
Afeções do ouvido e do labirinto*		Vertigens	Zumbidos	Perda de audição Distúrbio na audição	
Cardiopatias**			Taquicardia Palpitação	Taquicardia ventricular, que pode resultar em paragem cardíaca Arritmia ventricular e torsade de pointes (notificado predominantemente e em doentes com fatores de risco de prolongamento do intervalo QT), eletrocardiograma com intervalo QT prolongado (ver secções 4.4 e 4.9)	
Vasculopatias**	Aplicável apenas à formulação iv: Flebite		Hipotensão		

Classe sistemas órgãos	de de	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1,000 a <1/100)	Raros (≥1/10,000 <1/1,000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Dispneia		Broncoespasmo Pneumonite alérgica
Doenças gastrointestinais	Diarreia Vómitos Náuseas	Dor abdominal Dispepsia Flatulência Obstipação			Diarreia – diarreia sanguinolenta que, em casos muito raros, pode ser indicativa de enterocolite, incluindo colite pseudomembranos a (ver secção 4.4) Pancreatite
Afeções hepatobiliares	Aumento das enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatase alcalina, GGT)	Aumento da bilirubina sérica			Icterícia e dano hepático grave, incluindo casos de insuficiência hepática aguda fatal, principalmente em doentes com doenças subjacentes graves (ver secção 4.4). Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos b		Erupção cutânea Prurido Urticária Hiperhidros e	Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (ver secção 4.4), Erupção medicamentosa fixa		Necrólise epidérmica tóxica Síndrome Stevens-Johnson Eritema multiforme Reação de fotossensibilidade (ver secção 4.4) Vasculite leucocitoclástica Estomatite Hiperpigmentação cutânea



Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos*		Artralgia Mialgia	Alterações nos tendões (ver secções 4.3 e 4.4) incluindo tendinite (por ex. Tendão de Aquiles) Fraqueza muscular que pode ser de especial importância em doentes com miastenia gravis (ver secção 4.4)	Rabdomiólise Rutura de tendões (por ex. tendão de Aquiles) (ver secções 4.3 e 4.4) Rutura de ligamentos Rutura muscular Artrite
Doenças renais e urinárias		Aumento da creatinina sérica	Insuficiência renal aguda (ex. devido a nefrite intersticial)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração*	Aplicável apenas à formulação iv: Reação no local de perfusão (dor, vermelhidão)	Astenia	Pirexia	Dor (incluindo dor nas costas, peito e extremidades)

a Reações anafiláticas e anafilactóides podem por vezes ocorrer mesmo após a primeira dose

b Reações mucocutâneas podem por vezes ocorrer mesmo após a primeira dose

*Foram notificados casos muito raros de reações adversas medicamentosas graves, prolongadas (que persistem meses ou anos), incapacitantes e potencialmente irreversíveis, que afetam várias, por vezes múltiplas, classes de sistemas de órgãos e sentidos (incluindo reações como tendinite, rutura de tendão, artralgia, dor nas extremidades, perturbações da marcha, neuropatias associadas a parestesia, depressão, fadiga, perda de memória, distúrbios do sono e diminuição da audição,visão, paladar e olfato), em associação com o uso de quinolonas e fluoroquinolonas, em alguns casos independentemente de fatores de risco preexistentes (ver Secção 4.4).

** Foram notificados casos de aneurisma e dissecção da aorta, por vezes complicados por rutura (incluindo casos fatais), e de regurgitação/insuficiência de qualquer uma das válvulas cardíacas em doentes que receberam fluoroquinolonas (ver secção 4.4).

Outros efeitos indesejáveis que têm sido associados com a administração de fluoroquinolonas incluem:

ataques de porfiria em doentes com porfiria.



Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

De acordo com estudos de toxicidade em animais ou estudos de farmacologia clínica realizados com doses supra terapêuticas, os sinais mais importantes que podem ser esperados após sobredosagem aguda com a solução para perfusão de Levofloxacina Basi são sintomas do sistema nervoso central tais como confusão, tonturas, perturbações da consciência e convulsões, aumento do intervalo QT.

Têm sido observados, em experiência pós-comercialização, efeitos no SNC que incluem estado confusional, convulsões, mioclonia, alucinações e tremores.

No caso de sobredosagem, deve ser implementado tratamento sintomático. Deve ser utilizada monitorização com ECG devido à possibilidade do prolongamento do intervalo QT. A hemodiálise, incluindo diálise peritoneal e DPAC não são eficazes para remover a levofloxacina do organismo. Não existe antídoto específico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.10 – Medicamentos anti-infeciosos. Antibacterianos. Quinolonas.

Código ATC: J01MA12

Levofloxacina é um agente antibacteriano sintético da classe das fluoroquinolonas e é o enantiómero S (-) da substância ativa racémica ofloxacina.

Mecanismo de ação

Como agente antibacteriano da classe das fluoroquinolonas, a levofloxacina atua no complexo girase ADN-ADN e na topoisomerase IV.

Relação PK/PD

O grau de atividade bactericida de levofloxacina depende da razão entre a concentração sérica máxima (Cmax) ou da área sob a curva (AUC) e a concentração inibitória mínima (CIM).

Mecanismo de resistência

A resistência à levofloxacina é adquirida através de um processo gradual de mutações no local alvo em ambas as topoisomerases tipo II, ADN girase e topoisomerase IV. Outros mecanismos de resistência, tais como, barreiras de permeabilidade (frequente na *Pseudomonas aeruginosa*) e mecanismos de efluxo podem também afetar a sensibilidade à levofloxacina.

Existe uma resistência cruzada entre a levofloxacina e outras fluoroquinolonas. Devido ao mecanismo de ação, normalmente não existe resistência cruzada entre a levofloxacina e outras classes de agentes antibacterianos.

Limites de suscetibilidade

Os limites de CIM recomendados pela EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) para a levofloxacina, separando os organismos sensíveis dos com sensibilidade intermédia e os organismos com sensibilidade intermédia dos organismos resistentes, estão apresentados na tabela seguinte para os testes CIM (mg/l):

Limites de CIM clínicos da EUCAST para levofloxacina (versão 2.0, 2012-01-01)

Agente patogénico	Sensível	Resistente
Enterobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> ^{2, 3}	≤1 mg/l	>1 mg/l
<i>M. catarrhalis</i> ³	≤1 mg/l	>1 mg/l
Limites para espécies não comuns ⁴	≤1 mg/l	>2 mg/l

1 Os limites estão relacionados com doses terapêuticas elevadas.

2 Uma resistência de nível baixo às fluoroquinolonas (CIM da ciprofloxacina de 0.12-0.5 mg/l) pode ocorrer, mas não existe evidência de que esta tenha importância clínica nas infecções do trato respiratório com *H. influenzae*.

3 Estirpes com valores de CIM superiores aos limites de suscetibilidade são muito raros ou ainda não foram notificados. A identificação e os testes de sensibilidade antimicrobiana em qualquer isolado devem ser repetidos e se o resultado for confirmado, o isolado deve ser enviado para um laboratório de referência. Até que hajam evidências sobre a resposta clínica para isolados confirmados com CIM acima do atual limite de resistência, estes devem ser notificados como resistentes.

4 Os limites de suscetibilidade aplicam-se a uma dose oral de 500 mg x 1 a 500 mg x 2, e a uma dose intravenosa de 500 mg x 1 a 500 mg x 2



A prevalência da resistência pode variar geograficamente e ao longo do tempo para espécies selecionadas, e é desejável informação local sobre a resistência, particularmente no tratamento de infecções graves. Quando necessário, deve procurar-se ajuda de um especialista quando a prevalência de resistência local é tal, que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

Espécies frequentemente sensíveis

Bactérias aeróbias Gram-positivas
Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus sensíveis à meticilina
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, grupo C e G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Bactérias aeróbias Gram-negativas
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae
Haemophilus para-influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Bactérias anaeróbias
Peptostreptococcus

Outras
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema

Bactérias aeróbias Gram-positivas
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus resistentes à meticilina#
Staphylococcus spp coagulase negativo

Bactérias aeróbias Gram-negativas
Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli



Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia stuartii
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Bactérias anaeróbias
Bacteroides fragilis

Espécies com resistência intrínseca

Bactérias aeróbias Gram-positivas
Enterococcus faecium

Os *S. aureus* resistentes à meticilina muito provavelmente possuem corresistência às fluoroquinolonas, incluindo a levofloxacina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A levofloxacina administrada oralmente é rápida e quase completamente absorvida, alcançando-se concentrações plasmáticas máximas dentro de 1-2 h. A biodisponibilidade absoluta é de 99-100%.

Os alimentos têm pouco efeito sobre a absorção da levofloxacina.

O estado estacionário é alcançado em 48 horas, seguindo uma posologia de 500 mg uma a duas vezes por dia.

Distribuição

Aproximadamente 30 a 40% da levofloxacina liga-se às proteínas séricas.

O volume médio de distribuição da levofloxacina é aproximadamente de 100 L após doses únicas e repetidas de 500 mg, indicando uma ampla distribuição pelos tecidos corporais.

Penetração nos tecidos e fluidos corporais

A levofloxacina penetra na mucosa brônquica, no fluido de revestimento epitelial, nos macrófagos alveolares, no tecido pulmonar, na pele (fluido de flitenas), no tecido prostático e na urina. No entanto, apresenta fraca penetração no fluido cefalorraquidiano.

Biotransformação

A metabolização da levofloxacina é pouco extensa, sendo os metabolitos a levofloxacina desmetilada e a levofloxacina N-óxido. Estes metabolitos representam <5% da dose e são excretados na urina. A levofloxacina é estereoquimicamente estável e não sofre inversão quiral.

Eliminação



Após administração oral e intravenosa, a levofloxacina é eliminada do plasma de forma relativamente lenta ($t_{1/2}$: 6-8h). A excreção é predominantemente por via renal (>85% da dose administrada).

A depuração corporal total aparente média da levofloxacina, após uma dose única de 500 mg, é de 175 +/-29.2 ml/min.

Não existem diferenças relevantes na farmacocinética da levofloxacina após administração intravenosa e oral, o que sugere que as vias oral e intravenosa são intermutáveis.

Linearidade

A levofloxacina obedece a uma farmacocinética linear num intervalo de 50 a 1000 mg.

Populações especiais

Indivíduos com compromisso da função renal

A farmacocinética da levofloxacina é afetada pelo compromisso renal. Com a diminuição da função renal, a eliminação e a depuração estão diminuídas e as semividas de eliminação aumentadas, como se mostra na tabela abaixo:

Farmacocinética no compromisso renal, seguindo uma dose oral única de 500 mg

Clcr [ml/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
CIR [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [h]	35	27	9

Indivíduos idosos

Não existem diferenças significativas na farmacocinética da levofloxacina entre indivíduos jovens e idosos, exceto as que estiverem associadas com diferenças na depuração da creatinina.

Diferença entre géneros

Análises separadas para indivíduos do sexo masculino ou feminino mostraram diferenças pequenas ou marginais na farmacocinética da levofloxacina. Não existe evidência de que estas diferenças entre géneros sejam clinicamente relevantes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

A levofloxacina não teve efeito na fertilidade ou no desempenho reprodutivo em ratos, e seu único efeito nos fetos foi uma maturação retardada como resultado de toxicidade materna.



A levofloxacina não induziu mutações genéticas em células bacterianas ou de mamíferos mas induziu aberrações cromossómicas nas células pulmonares do hamster chinês *in vitro*. Estes efeitos podem ser atribuídos à inibição da topoisomerase II. Testes *in vivo* (micronúcleo, trocas de cromatídeos irmãos, síntese não programada de ADN, testes letais dominantes) não mostraram qualquer potencial genotóxico.

Estudos em ratos mostraram que a levofloxacina apenas apresenta atividade fototóxica em doses muito elevadas. A levofloxacina não mostrou qualquer potencial genotóxico num ensaio de fotomutagenecidade e reduziu o desenvolvimento tumoral num estudo de photocarcinogénese.

Tal como com outras fluoroquinolonas, a levofloxacina mostrou efeitos na cartilagem (vesículas e cavidades) em ratos e cães. Estes resultados foram mais marcados em animais jovens.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio

Ácido clorídrico

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com heparina ou soluções alcalinas (por ex., bicarbonato de sódio).

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após diluição com solução de cloreto de sódio 0.9 %, glucose a 5%, glucose a 2.5% em solução de Ringer é estável durante 8 horas a temperatura inferior a 22°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o saco ou frasco na embalagem exterior para proteger da luz (ver secção 6.3).

Após diluição, conservar a temperatura inferior a 22 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saco de polietileno contendo 50 ml de solução para perfusão. Estão disponíveis embalagens de 1, 5, 10, 20 e 50 sacos.

Saco de polietileno contendo 100 ml de solução para perfusão. Estão disponíveis embalagens de 1, 5, 10, 20 e 50 sacos.



É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.
Frasco de polipropileno com tampa de plástico (Pull-Off e Twin Head) com uma borracha interna contendo 100 ml de solução para perfusão. Estão disponíveis embalagens de 50 frascos

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, lote 15
3450-232 Mortágua
Portugal
Tel: + 351 231 920 250 | Fax: + 351 231 921 055
E-mail: basi@basi.pt

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5172036 – 1 saco LDPE, 50 ml
N.º de registo: 5172044 – 1 saco LDPE, 100 ml
N.º de registo: 5172051 – 5 sacos LDPE, 50 ml
N.º de registo: 5172069 – 5 sacos LDPE, 100 ml
N.º de registo: 5172077 – 10 sacos LDPE, 50 ml
N.º de registo: 5172101 – 10 sacos LDPE, 100 ml
N.º de registo: 5172119 – 20 sacos LDPE, 50 ml
N.º de registo: 5172127 – 20 sacos LDPE, 100 ml
N.º de registo: 5174701 – 50 sacos LDPE, 50 ml
N.º de registo: 5174719 – 50 sacos LDPE, 100 ml
N.º de registo: 5731138 – 50 frascos de polipropileno, 100 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de janeiro de 2009
Data da última renovação: 28 de dezembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO