

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Seltrix 250 mg Comprimido revestido por película  
Seltrix 500 mg Comprimido revestido por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Seltrix 250 mg Comprimido revestido por película

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de levofloxacina como substância activa, correspondendo a 256.5 mg de levofloxacina hemi-hidratada.

Seltrix 500 mg Comprimido revestido por película

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de levofloxacina como substância activa, correspondendo a 513 mg de levofloxacina hemi-hidratada.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Seltrix 250 mg Comprimido revestido por película  
Comprimido redondo, laranja, revestido por película, biconvexo com ranhura numa face

Seltrix 500 mg Comprimido revestido por película  
Comprimido oblongo, laranja, revestido por película, biconvexo com ranhura numa face

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Em adultos, com infecções de gravidade ligeira a moderada, os comprimidos de Seltrix estão indicados para o tratamento das seguintes infecções quando causadas por microorganismos sensíveis à levofloxacina:

Sinusite aguda bacteriana (adequadamente diagnosticada de acordo com as orientações locais e/ou nacionais para tratamento de infecções do tracto respiratório), Exacerbação bacteriana aguda da bronquite crónica (adequadamente diagnosticada de acordo com as orientações locais e/ou nacionais para tratamento de infecções do tracto respiratório), Pneumonia adquirida na comunidade, Infecções não complicadas do tracto urinário, Infecções complicadas do tracto urinário, incluindo pielonefrite, Prostatite bacteriana crónica e Infecções da pele e tecidos moles.

Antes de se prescrever Seltrix, devem ser tomadas em consideração as orientações nacionais e/ou locais sobre o uso apropriado de fluoroquinolonas.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Os comprimidos de Seltrix são administrados uma ou duas vezes por dia. A posologia depende do tipo e gravidade da infecção e da sensibilidade do presumível patogéneo causal.

Duração do tratamento:

A duração da terapêutica varia de acordo com a evolução da doença (ver quadro abaixo). Como com a generalidade da terapêutica antibiótica, a administração dos comprimidos de Seltrix deve ser continuada durante um mínimo de 48 a 72 horas após o doente ter ficado apirético ou se tenha obtido uma irradicação bacteriana.

Modo de administração:

Os comprimidos de Seltrix devem ser engolidos inteiros e com uma quantidade suficiente de líquido. Podem ser divididos pela ranhura para adaptar a posologia. Os comprimidos podem ser tomados durante ou entre refeições. Os comprimidos de Seltrix devem ser tomados pelo menos 2 horas antes ou após a administração de sais de ferro antiácidos e sucralfato dado que pode ocorrer uma redução da absorção (ver 4.5: Interações).

A posologia seguinte pode ser recomendada para Seltrix:

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

Indicação	Regime posológico (de acordo com a gravidade)	Duração do Tratamento
		10 - 14 dias
Sinusite aguda Exacerbação aguda de bronquite crónica	500 mg uma vez por dia 250 a 500 mg uma vez por dia	7 - 10 dias
Pneumonia adquirida na comunidade	500 mg uma ou duas vezes por dia	7 - 14 dias
Infecções não complicadas do tracto urinário	250 mg uma vez por dia	3 dias
Infecções complicadas do tracto urinário incluindo pielonefrite	250 mg uma vez por dia	7 -10 dias
Prostatite bacteriana crónica	500 mg uma vez por dia	28 dias
Infecções da pele e tecidos moles	250 mg uma vez por dia a 500	7 - 14 dias

Populações Especiais

Insuficiência renal (depuração da creatinina  $\leq$  50ml/min)

Depuração da creatinina	Posologia		
	250 mg/24 h primeira dose: 250 mg	500 mg/24 h primeira dose: 500 mg	500 mg/12 h 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	em seguida: 125	em seguida: 125
< 10 ml/min (incluindo hemodiálise e	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 ambulatoria contínua (CAPD).

Compromisso da função hepática Não é necessário ajustamento da posologia dado que a levofloxacina não é metabolizada em quantidade relevante pelo fígado e é principalmente excretada pelos rins.

#### Idosos

Não é necessário qualquer ajustamento da posologia em idosos, excepto o que se impuser em face da função renal (ver secção 4.4 Prolongamento do intervalo QT).

#### Crianças

O Seltrix está contra-indicada em crianças e adolescentes em crescimento (ver secção 4.3)

#### 4.3 Contra-indicações

Os comprimidos de Seltrix não devem ser usados:

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

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Estudos epidemiológicos têm evidenciado um aumento do risco de aneurisma aórtico e dissecação 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.

Nos casos mais graves de pneumonia causada por pneumococos, o Seltrix pode não ser a terapêutica mais apropriada.

As infecções nosocomiais devidas à *P.aeruginosa* podem exigir uma terapêutica de combinação.

#### Tendinite e ruptura de tendões

Pode ocorrer raramente uma tendinite. Muitas vezes envolve o tendão de Aquiles e pode levar a uma ruptura do tendão. O risco de tendinite e ruptura de tendões aumenta nos doentes idosos e em doentes a tomar corticoesteróides. É necessária uma monitorização cuidadosa nestes doentes se for prescrito o Seltrix. Todos os doentes devem consultar o seu médico se sentirem sintomas de tendinite. Se se suspeitar de tendinite, o tratamento com comprimidos de Seltrix deve ser interrompido imediatamente e deve ser iniciado tratamento apropriado (p.ex., imobilização) para o tendão afectado.

#### Doença associada com o *Clostridium difficile*

A ocorrência de diarreia, particularmente se for grave, persistente e/ou sanguinolenta, durante ou após o tratamento com comprimidos de Seltrix, pode ser sintomática de doença associada com o *Clostridium difficile*, da qual a forma mais grave é a colite pseudomembranosa. Se se suspeitar de colite pseudomembranosa, os comprimidos de Seltrix devem ser interrompidos imediatamente e os doentes devem ser tratados com medidas de apoio terapêutica específica (p.ex., vancomicina oral). Nesta situação clínica, os produtos inibidores da peristálise estão contra-indicados.

#### Doentes predispostos a convulsões

Os comprimidos de Seltrix estão contra-indicados em doentes com história de epilepsia e, como outras quinolonas, devem ser usados com extrema precaução em doentes predispostos a convulsões, tais como doentes com lesões pré-existentes do sistema nervoso central, tratamento concomitante com fenbufen e medicamentos anti-inflamatórios não esteróides similares ou com medicamentos que baixam o limiar de convulsão cerebral, tais como a teofilina (ver 4.5: Interações medicamentosas e outras formas de interacção). No caso de crises convulsivas, o tratamento com levofloxacina deverá ser descontinuado.

Doentes com deficiência da G-6-fosfato dehidrogenase Doentes com deficiência latente ou existente da actividade da glucose-6-fosfatodehidrogenase podem ser susceptíveis a reacções hemolíticas quando tratados com agentes antibacterianos da classe das quinolonas; assim a levofloxacina deve ser usada com prudência.

Doentes com perturbação da função renal

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

Doentes com compromisso da função renal

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

Reacções de hipersensibilidade

A levofloxacina pode provocar reacções 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 urgentes apropriadas.

Hipoglicemia

Tal como com outras quinolonas, tem sido notificada hipoglicemia, normalmente em diabéticos a fazer tratamento concomitante com agentes hipoglicemiantes orais (por ex. glibenclamida) ou com insulina. Nestes diabéticos recomenda-se monitorização cuidadosa dos níveis de glucose no sangue (ver secção 4.8).

Prevenção de fotosensibilização

Embora a fotosensibilização seja muito rara com a levofloxacina, recomenda-se que os doentes não se devem expôr desnecessariamente a luz solar forte ou a raios UV artificiais (p.ex., lâmpada de raios solares, solário), a fim de evitar fotosensibilização.

Doentes tratados com antagonistas da vitamina K

Devido ao possível aumento dos testes de coagulação (TP/INR) e/ou em doentes com hemorragia tratados com Seltrix e em combinação com antagonistas da vitamina K (por ex. varfarina), estes testes de coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados quando estes medicamentos são tomados concomitantemente (ver 4.5: Interações Medicamentosas e outras formas de interacção).

Reacções psicóticas

Têm observadas reacções psicóticas em doentes que tomaram quinolonas, incluindo levofloxacina. Em casos muito raros, estes progrediram para ideias suicidas e comportamento auto destrutivo – algumas vezes apenas após uma toma única de levofloxacina (ver 4.8 “Efeitos indesejáveis”). No caso do doente desenvolver estas reacções, a levofloxacina deve ser descontinuada e deverão ser instituídas medidas apropriadas. Recomenda-se cautela se a levofloxacina é 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 factores de risco conhecidos por prolongarem o intervalo QT, tais como:

- síndrome congénito de QT longo;
- uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ex. antiarritmicos de classe I e III, antidepressores triciclicos e macrólidos);
- balanço electrolítico incorrecto (ex. hipocaliemia, hipomagnesemia);
- idosos;
- doença cardíaca (ex. insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, bradicardia). (ver secção 4.2 Idosos, secção 4.5, secção 4.8, secção 4.9).

### Neuropatia periférica

Em doentes a tomar fluoroquinolonas, incluindo levofloxacina, tem sido notificada neuropatia periférica sensorial ou sensoriomotora que pode ser rápida no seu aparecimento. A levofloxacina deve ser descontinuada se o doente experienciar sintomas de neuropatia de modo a prevenir o desenvolvimento de uma situação irreversível.

### Opiáceos

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

### Afecções hepatobiliares

Têm sido notificados casos de necrose hepática até insuficiência hepática potencialmente 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.

### Alterações da visão

Se verificar qualquer alteração na visão ou outras perturbações oculares, deve encaminhar imediatamente o doente para uma consulta de oftalmologia.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

### Sais de ferro, antiácidos contendo magnésio ou alumínio

A absorção de levofloxacina é reduzida significativamente quando se administram sais de ferro ou antiácidos contendo magnésio ou alumínio concomitantemente com comprimidos de Seltrix. Recomenda-se que preparações contendo catiões bivalentes ou trivalentes tais como sais de ferro ou antiácidos contendo magnésio ou alumínio não devem ser tomados nas 2 horas que seguem ou precedem a administração de comprimidos de Seltrix. Não foi encontrada interacção com carbonato de cálcio.

### Sucralfato

A biodisponibilidade dos comprimidos de Seltrix é reduzida significativamente quando administrados em conjunto com sucralfato. Se o doente deve tomar tanto o sucralfato como o Levofloxacina, é melhor administrar o sucralfato 2 horas após a administração do comprimido de sucralfato.

Teofilina, fenbufen ou medicamentos anti-inflamatórios não esteróides similares

Não foram encontradas interacções farmacocinéticas da levofloxacina com a teofilina num estudo clínico. Contudo, pode ocorrer uma baixa pronunciada do limiar de convulsão cerebral quando as quinolonas são dadas concomitantemente com teofilina, anti-inflamatórios não esteróides ou outros agentes que baixam o limiar convulsivo. As concentrações de levofloxacina são cerca de 13% mais elevadas na presença de fenbufen do que em administração isolada.

#### Probenicida e cimetidina

A probenicida e a cimetidina tiveram um efeito estatisticamente significativo na eliminação da levofloxacina. A clearance renal da levofloxacina foi reduzida pela cimetidina (24%) e pela probenicida (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 afectam a secreção tubular renal tais como a probenicida e a cimetidina, especialmente em doentes com alteração da função renal.

#### Outra informação relevante

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

#### Efeitos de Seltrix noutros medicamentos

Ciclosporina A semi-vida da ciclosporina aumentou de 33% quando coadministrada com a levofloxacina.

#### Antagonistas da vitamina K

Em doentes tratados com levofloxacina em combinação com antagonistas da vitamina K (p. ex., varfarina), foi notificado um aumento dos testes de coagulação (TP/INR) e/ ou hemorragia. Por conseguinte, os testes de coagulação devem ser monitorizados nos doentes tratados 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. antiarritmicos de classe I e III dos, antidepressores triciclicos e macrolidos) (ver secção 4.4 Prolongamento do intervalo QT).

#### Outras formas de interacção

#### Refeições

Não há interacção clinicamente relevante com os alimentos. Os comprimidos de Seltrix podem portanto ser tomados sem ter em conta a ingestão de alimentos.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

##### Gravidez:

Estudos de reprodução em animais não levantaram preocupações específicas. Contudo, na ausência de dados em seres humanos e devido ao risco experimental de lesões pelas fluoroquinolonas das cartilagens de organismos em crescimento, os comprimidos de Seltrix não devem ser usados em mulheres grávidas (ver secções 4.3 e 5.3).

##### Aleitamento

Na ausência de dados em seres humanos e devido ao risco experimental de lesões pelas fluoroquinolonas das cartilagens articulares de organismos em crescimento, os comprimidos de Seltrix não devem ser usados em mulheres que amamentam (ver secções 4.3 e 5.1).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Alguns efeitos indesejáveis (p.ex., tonturas/vertigens, sonolência, perturbações visuais) podem afectar a capacidade do doente para concentrar-se e reagir, o que pode portanto constituir um risco em situações em que essas capacidades têm importância especial (p.ex. conduzir um automóvel ou utilizar máquinas).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A informação dada abaixo baseia-se em dados de estudos clínicos em mais de 5.000 doentes e em larga experiência pós-comercialização.

As reacções adversas estão descritas de acordo com a classificação de sistema de órgãos MedDRA. 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.

##### Infecções e infestações

Pouco frequentes: infecção fúngica (e proliferação de outros microrganismos resistentes)

##### Doenças do sangue e sistema linfático

Pouco frequentes: leucopenia, eosinofilia; Raros: trombocitopenia, neutropenia; Muito raros: agranulocitose Desconhecidos: pancitopenia, anemia hemolítica

##### Doenças do sistema imunitário

Muito raros: choque anafilático (ver secção 4.4) Reacção anafilática ou do tipo anafilactóide que poderá ocorrer por vezes logo após a primeira dose Desconhecidos: hipersensibilidade (ver secção 4.4)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: anorexia

Muito raros: hipoglicémia, particularmente em diabéticos (ver secção 4.4)

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia, nervosismo

Raros: reacções psicóticas, depressão, estado confusional, agitação, ansiedade

Muito raros: reacções psicóticas com comportamentos de auto destrutivos, tais como ideiação ou comportamento suicida (ver secção 4.4), alucinações

Doenças do sistema nervoso

Pouco frequentes: tontura/vertigens, cefaleias, sonolência Raros: convulsões, tremor, parestesias

Muito raros: neuropatia periférica sensorial ou sensoriomotora, disguesia incluindo ageusia, parosmia incluindo anosmia

Afecções oculares

Muito raros: distúrbios visuais

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: vertigens

Muito raros: distúrbios da audição Desconhecidos: tinitus

Cardiopatias

Raros: taquicardia Desconhecidos: prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4 Prolongamento do intervalo QT e secção 4.9)

Vasculopatias

Raros: hipotensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raros: broncoespasmo, dispneia

Muito raros: pneumonite alérgica

Doenças Gastrointestinais

Frequentes: diarreia, náusea

Pouco frequentes: vômitos, dor abdominal, dispepsia, flatulência, obstipação

Raros: diarreia sanguinolenta que, em casos muito raros, pode ser indicativa de enterocolite, incluindo colite pseudomembranosa

Afecções hepatobiliares

Frequentes: aumento das enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatase alcalina, GGT)

Pouco frequentes: aumento da bilirubina sérica Muito raros: hepatite Desconhecidos: icterícia e dano hepático grave, incluindo casos de insuficiência hepática aguda, têm sido notificados com levofloxacina, principalmente em doentes com doenças subjacentes graves (ver secção 4.4).

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Pouco frequentes: erupção cutânea, prurido

Raros: urticária

Muito raros: edema angioneurótico, reacção de fotosensibilidade Desconhecidos: necrólise epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme, hiperhidrose Reacções mucocutâneas podem por vezes ocorrer, mesmo após a primeira dose.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Raros: alterações nos tendões (ver secção 4.4) incluindo tendinite (ex. tendão de Aquiles), artralgia, mialgia

Muito raros: ruptura do tendão (ver secção 4.4). Este efeito indesejável pode ocorrer dentro de 48 horas após o início do tratamento e ser bilateral, fraqueza muscular que pode ser de especial importância em doentes com miastenia gravis.

Desconhecidos: rabdomiólise

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: aumento da creatinina sérica

Muito raras: insuficiência renal aguda (ex. devido a nefrite intersticial) Perturbações gerais e no local de administração Pouco frequentes: astenia

Muito raros: pirexia Desconhecidos: dor (incluindo dor nas costas, peito e extremidades)

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

sintomas extrapiramidais e outros distúrbios da coordenação muscular, vasculite por de porfíria em doentes com porfíria.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções 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 reacções adversas através:

INFARMED, I.P.

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)

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

De acordo com os estudos de toxicidade em animais, os sinais mais importantes que podem ser esperados após sobredosagem aguda de comprimidos de Seltrix são sintomas do sistema nervoso central tais como confusão, tonturas, perturbações da consciência e convulsões, aumento do intervalo QT, assim como reacções gastrointestinais tais como náuseas e erosões da mucosa.

No caso de sobredosagem relevante, deve-se considerar a lavagem gástrica e implementar tratamento sintomático. Deve monitorizar-se o ECG devido à possibilidade do prolongamento do intervalo QT. Podem ser usados antiácidos para protecção da mucosa gástrica.

Hemodiálise, incluindo diálise peritoneal e CAPD não são eficazes na remoção de levofloxacina do organismo.

Não existe antídoto específico.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármacoterapêutico: 1.1.10 – Medicamentos Anti-infecciosos. Antibacterianos. Quinolonas, Código ATC J01M A12

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

#### Mecanismo de acção

Como agente antibacteriano fluoroquinolona, a levofloxacina actua no complexo girase ADN-ADN e na topoisomerase IV. Relação PK/PD O grau de actividade bactericida de levofloxacina depende da razão entre a concentração máxima sérica (C<sub>max</sub>) ou da área sob a curva (AUC) e a concentração mínima inibitória (MIC).

Mecanismo de resistência O principal mecanismo de resistência deve-se à mutação gyr-A. In vitro existe uma resistência cruzada entre a levofloxacina e outras fluoroquinolonas. Devido ao mecanismo de acção, normalmente não existe resistência cruzada entre a levofloxacina e outras classes de agentes antibacterianos.

#### Limites de susceptibilidade

Os limites de MIC 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 MIC (mg/L):

Limites de MIC clínicos da EUCAST para levofloxacina (2006-06-20)

Agente patogénico	Sensível	Resistente
Enterobacteriaceae	≤1 mg/L	>2 mg/L
Pseudomonas spp.	≤1 mg/L	>2 mg/L
Acinobacter spp.	≤1 mg/L	>2 mg/L
Staphylococcus spp.	≤1 mg/L	>2 mg/L
S. pneumoniae <sup>1</sup>	≤2 mg/L	>2 mg/L
Streptococcus A, B, C, G	≤1 mg/L	>2 mg/L
H. influenzae M. catarrhalis <sup>2</sup>	≤1 mg/L	>1 mg/L
Limites para espécies não comuns <sup>3</sup>	≤1 mg/L	>2 mg/L

1- O limite S/I foi aumentado de 1,0 para 2,0 para evitar a divisão da distribuição aleatória de MIC. Os limites relacionados com doses terapêuticas elevadas.

2- Estirpes com valores de MIC superiores aos limites S/I 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 enviado para um laboratório de referência.

3- Os limites para espécies não comuns têm sido determinados sobretudo com base em dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos e são independentes das distribuições das MIC de espécies específicas. São para usar apenas em espécies que não demonstraram ter limites específicos e não são para usar em espécies onde os testes de sensibilidade não sejam recomendados ou, para as quais não exista evidência suficiente de que as espécies em questão sejam um bom alvo (Enterococcus, Neisseria, Anaeróbios Gram negativos).

Os limites de MIC recomendados pelo CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, anteriormente NCCLS) para a levofloxacina, separando os organismos sensíveis dos com sensibilidade intermédia e os organismos com sensibilidade intermédia dos organismos resistentes, estão apresentados na tabela abaixo, para os testes MIC (µg/mL) ou testes de difusão em disco (diâmetro da zona – mm – usando um disco de 5 µg de levofloxacina).

Limites de MIC e de difusão em disco recomendados pelo CLSI para a levofloxacina (M100S17, 2007):

Espectro antibacteriano A prevalência da resistência pode variar geograficamente e com o tempo para espécies seleccionadas e é assim desejável informação local sobre a resistência, particularmente quando se tratam infecções graves. Sempre que necessário deverá procurar-se aconselhamento especializado quando a prevalência local de resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

Agente patogénico	Sensível	Resistente
Enterobacteriaceae	$\leq 2 \mu\text{g/L} \geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/L} \leq 13 \text{ mm}$
Não Enterobacteriaceae	$\leq 2 \mu\text{g/L} \geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/L} \leq 13 \text{ mm}$
Actinobacter spp	$\leq 2 \mu\text{g/L} \geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/L} \leq 13 \text{ mm}$
Stenotrophomonas maltophilia	$\leq 2 \mu\text{g/L} \geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/L} \leq 13 \text{ mm}$
Staphylococcus spp	$\leq 1 \mu\text{g/L} \geq 19 \text{ mm}$	$\geq 4 \mu\text{g/L} \leq 15 \text{ mm}$
Enterococcus spp	$\leq 2 \mu\text{g/L} \geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/L} \leq 13 \text{ mm}$
H. influenzae M. catarrhalis1	$\leq 2 \mu\text{g/L} \geq 17 \text{ mm}$	
Streptococcus pneumoniae	$\leq 2 \mu\text{g/L} \geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/L} \leq 13 \text{ mm}$
Beta-hemolytic	$\leq 2 \mu\text{g/L} \geq 17 \text{ mm}$	$\geq 8 \mu\text{g/L} \leq 13 \text{ mm}$
<p>1A ausência ou a ocorrência rara de estirpes resistentes impede a definição de outra categoria de resultados que não “sensíveis”. Para estirpes com resultados sugestivos de categoria “não sensíveis”, os resultados dos testes para identificação de organismos e sensibilidade antimicrobiana devem ser confirmados por um laboratório de referência usando o método de diluição de referência CLSI.</p>		

#### Espécies frequentemente sensíveis

##### Bactérias aeróbias Gram-positivas

Staphylococcus aureus\* sensíveis à meticilina

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, grupo C e G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae\*

Streptococcus pyogenes\*

##### Bactérias aeróbias Gram-negativas

Burkholderia cepacia\$

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae\*

Haemophilus para-influenzae\*

Klebsiella oxytoca  
Klebsiella pneumoniae\*  
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 coagulase spp

Bactérias aeróbias Gram-negativas  
Acinetobacter baumannii\*  
Citrobacter freundii\*

Enterobacter aerogenes

Enterobacter agglomerans  
Enterobacter cloacae\*  
Escherichia coli\*  
Morganella morganii\*

Proteus mirabilis\*

*Pseudomonas aeruginosa*\*  
*Serratia marcescens*\*

Bactérias anaeróbias

*Bacteroides fragilis*  
*Bacteroides ovatus*\$  
*Bacteroides thetaiotamicron*\$  
*Bacteroides vulgatus*\$

*Clostridium difficile*\$

\*foi demonstrada eficácia clínica para isolados sensíveis nas indicações terapêuticas aprovadas.

\$ sensibilidade natural intermédia

Outra informação

Infecções nosocomiais devido a *P.aeruginosa* podem exigir terapêutica combinada.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Os alimentos têm pouco efeito sobre a absorção da levofloxacina.

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

Doses

múltiplas de 500 mg de levofloxacina, uma vez por dia mostraram uma acumulação negligenciável. A acumulação de levofloxacina é modesta mas previsível com 500 mg, duas vezes por dia. A fase de equilíbrio atinge-se dentro de 3 dias.

Penetração nos tecidos e fluídos corporais

Penetração na mucosa brônquica, fluído de revestimento epitelial (ELF). As concentrações máximas de levofloxacina na mucosa brônquica e no fluído de revestimento epitelial após 500 mg p.o. foram de 8.3 µg/g e de 10.8 µg/ml respectivamente. Foram alcançadas aproximadamente 1 hora após a administração.

Penetração no tecido pulmonar

As concentrações máximas de levofloxacina no tecido pulmonar após 500 mg p.o. foram de 11.3 µg/g e foram alcançadas 4 e 6 horas após administração. As concentrações nos pulmões excederam consistentemente as do plasma.

Penetração no fluido de flictenas

As concentrações máximas de levofloxacin de cerca de 4.0 e 6.7  $\mu\text{g/ml}$  no fluído vesicular foram alcançadas 2 a 4 horas após administração na sequência de 3 dias de tratamento a 500 mg uma ou 2 vezes por dia, respectivamente.

#### Penetração no fluído céfalo-raquidiano

A levofloxacin tem uma fraca penetração no líquido cefalo-raquidiano.

#### Penetração no tecido prostático

Após administração oral de 500 mg de levofloxacin uma vez por dia durante três dias, as concentrações médias no tecido prostático foram de 8,7  $\mu\text{g/g}$ , 8,2  $\mu\text{g/g}$  e 2,0  $\mu\text{g/g}$ , respectivamente ao fim de 2 horas, 6 horas e 24 horas; a relação da concentração na próstata/plasma foi em média 1,84.

#### Concentração na urina

As concentrações urinárias médias 8 a 12 horas após uma dose única oral de 150 mg, 300 mg ou 500 mg de levofloxacin foram de 44 mg/l, 91 mg/l e 200 mg/l, respectivamente.

#### Metabolismo

A levofloxacin tem um metabolismo pouco marcado, sendo os metabolitos a desmetillevofloxacin e o N-óxido de levofloxacin. Estes metabolitos representam < 5% da dose excretada na urina. A levofloxacin é estereoquimicamente estável e não sofre inversão quiral.

#### Eliminação

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

Não há diferenças importantes na farmacocinética da levofloxacin após administração intravenosa e oral, o que sugere que as vias oral e intravenosa são comparáveis.

#### Linearidade

A levofloxacin obedece a uma farmacocinética linear num intervalo de 50 a 600 mg.

#### Indivíduos com insuficiência renal

A farmacocinética da levofloxacin é afectada pela insuficiência renal. Com a diminuição da função renal, a eliminação e a depuração estão reduzidas e as semividas de eliminação aumentadas, como se mostra na tabela abaixo:

Clcr [ml/min]	< 20	20 - 40	50 - 80
CIR [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

#### Indivíduos idosos

Não há diferenças significativas na cinética da levofloxacina entre indivíduos jovens e idosos, excepto nos que estiverem associados com diferenças da depuração da creatinina.

#### Diferença entre sexos

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

#### Toxicidade aguda

A dose letal média (DL50) em ratinhos e ratos após administração oral de levofloxacina foi da ordem de 1500-200 mg/Kg. A administração de 500 mg/Kg p.o. a macacos não induziu efeitos importantes para além de vômitos.

#### Toxicidade de doses repetidas

Estudos com uma duração de um e seis meses por ingestão forçada foram efectuados no rato e no macaco. As doses foram de 50, 200, 800 mg/Kg/dia e de 20, 80, 320 mg/Kg/dia durante 1 e 6 meses no rato e de 10, 30, 100 mg/Kg/dia e de 10, 25, 62,5 mg/Kg/dia durante 1 e 6 meses no macaco.

Os sinais de reacção ao tratamento no rato foram pequenos, com ligeiros efeitos na redução da ingestão de alimentos e alteração dos parâmetros hematológicos e bioquímicos principalmente com doses iguais ou superiores a 200 mg/Kg/dia. Os “Níveis de Não Observação de Efeitos Adversos” (NOEL) nestes estudos foram de 200 e 20 mg/Kg/dia após 1 e 6 meses, respectivamente.

A toxicidade após administração oral no macaco foi mínima com redução do peso corporal a 100 mg/Kg/dia em conjunto com salivação, diarreia e redução do pH urinário nalguns animais com esta dose. Não foi observada toxicidade no estudo de 6 meses. Os NOEL's obtidos foram de 30 e 62,5 mg/Kg/dia após 1 e 6 meses, respectivamente.

Concluiu-se que em seis meses de estudo o NOEL foi de 20 e 62,5 mg/kg /dia após 1 e 6 meses respectivamente.

#### Toxicidade de reprodução

A levofloxacina não afectou a fertilidade ou o rendimento reprodutor em ratos em doses orais muito elevadas de 360 mg/Kg/dia ou intravenosas até 100 mg/Kg/dia.

A levofloxacina não foi teratogénica em ratos em doses orais muito elevadas de 810 mg/Kg/dia ou em doses intravenosas elevadas de 160 mg/Kg/dia. Não foi observada teratogenicidade em coelhos recebendo doses orais até 50 mg/Kg/dia ou intravenosas até 25 mg/Kg/dia.

A levofloxacina não teve efeito na fertilidade e o seu único efeito nos fetos foi uma maturação retardada como resultado da toxicidade maternal.

## Genotoxicidade

A levofloxacina não induziu mutações genéticas em células bacterianas ou de mamíferos mas induziu aberrações cromosômicas nas células pulmonares do hamster chinês (CHL) in vitro em doses iguais ou superiores a 100 µg/ml, na ausência de activação metabólica. Testes in vivo (micronúcleo, trocas cromatômicas, síntese não programada de ADN) não mostraram qualquer potencial genotóxico.

## Potencial fototóxico

Estudos no ratinho após administração oral e intravenosa mostraram que a levofloxacina só tem actividade fototóxica em doses muito elevadas. A levofloxacina não mostrou qualquer potencial genotóxico numa determinação de fotomutagenicidade e reduziu o desenvolvimento tumoral numa determinação de fotocarcinogénese.

Potencial carcinogénico Não foi observada qualquer indicação de potencial carcinogénico num estudo de 2 anos no rato com administração na comida (0, 10, 30 e 100 mg/Kg/dia). Toxicidade articular Tal como 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

Núcleo:

Crospovidona

Hipromelose

Celulose Microcristalina

Estearato de magnésio

Sílica Anidra Coloidal

Ácido Esteárico

Talco

Revestimento

Dióxido de titânio (E171)

Hipromelose

Macrogol 6000

Óxido de Ferro Vermelho (E172)

Óxido de Ferro Amarelo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/Alumínio de 1,3,5, 7, 10, 50 ou 500 comprimidos.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BLUEMED Unipessoal, Lda  
Rua Clube Atlético de Rio Tinto, 115  
4435-188 Rio Tinto - Portugal

Phone: +351-223228492

[www.bluedmed.pt](http://www.bluedmed.pt)

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

Seltrix, 250 mg, Comprimido revestido por película

XXXXXX – Blister de 1 unidade  
XXXXXX – Blister de 3 unidades  
XXXXXX – Blister de 5 unidades  
XXXXXX – Blister de 7 unidades  
XXXXXX – Blister de 10 unidades  
XXXXXX – Blister de 50 unidades  
XXXXXX – Blister de 500 unidades

Seltrix, 500 mg, Comprimido revestido por película

XXXXXX – Blister de 1 unidade  
XXXXXX – Blister de 3 unidades  
XXXXXX – Blister de 5 unidades  
XXXXXX – Blister de 7 unidades

APROVADO EM 29-11-2018 INFARMED
---------------------------------------

XXXXX – Blister de 10 unidades  
XXXXX – Blister de 50 unidades  
XXXXX – Blister de 500 unidades

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO