

TAVAFLOX[®]
levofloxacino

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido revestido

750 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TAVAFLOX®

levofloxacino

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 750 mg. Embalagem contendo 5, 7 ou 14 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 750 mg contém:

levofloxacino hemi-hidratado*.....768,679 mg

excipiente** q.s.p..... 1 com rev

*equivalente a 750 mg de levofloxacino.

**celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício, hipromelose, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e polissorbato 80.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

- 1) Sinusite aguda bacteriana (SAB): *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, e *Moraxella catarrhalis*.
- 2) Pneumonia adquirida na comunidade (PAC): *Streptococcus pneumoniae* (excluindo as cepas multidroga resistentes), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, e *Chlamydomphila 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

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 por 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 à 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 $\leq 10^4$ 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 (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.

TABELA 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 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 microbiológica	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 coprimário): intenção de tratar pacientes com diagnóstico 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 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 ($< 15\%$);

(e) Pacientes com avaliação microbiológica (desfecho coprimário): 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 ($VEF1 \geq 50\%$ previsto e < 4 exacerbações/ano) e bronquite crônica complicada ($VEF1 \leq 50\%$ previsto ou entre 50 e 65% + presença comorbidades ≥ 4 exacerbações/ano). O primeiro grupo de pacientes recebeu levofloxacino 750 mg via oral, uma vez ao dia por 3 dias ou azitromicina 500 mg/dia no primeiro dia seguido de 250 mg/dia entre o dia 2 e 5 do

tratamento. No segundo grupo de pacientes (exacerbação por bronquite crônica complicada) os pacientes receberam levofloxacin 750 mg via oral, uma vez ao dia, por 5 dias ou amoxicilina 875 mg+clavulanato 125 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias. Sucesso na avaliação de parâmetros clínicos (melhora de sintomas e retorno à condição basal) foi similar na comparação levofloxacin/azitromicina (93,0 versus 90,1%, respectivamente) e levofloxacin/amoxicilina-clavulanato (79, 2 versus 81,7%, respectivamente). Para pacientes que realizaram avaliação microbiológica, a resposta clínica com levofloxacin por 3 dias foi superior que azitromicina por 5 dias (96,3 versus 87,4%, respectivamente), e similar na comparação entre levofloxacin por 5 dias em relação a amoxicilina-clavulanato por 10 dias nos portadores de bronquite crônica complicada (81,4 versus 80,9%, respectivamente). A erradicação microbiológica foi superior com levofloxacin por 3 dias comparada a azitromicina por 5 dias (93,8 versus 82,8%, respectivamente), e similar na comparação levofloxacin 5 dias com amoxicilina-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 microrganismos Gram-negativos e 5% Gram-positivos. A susceptibilidade geral dos patógenos à levofloxacin foi de 97,1% e 90,6% à amoxicilina/clavulanato ($p < 0,001$). Os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos. Os autores concluem pela similaridade dos tratamentos para diferentes gravidades de exacerbação brônquica.

Estudo clínico publicado em 2002 verificou a eficácia do levofloxacin 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 levofloxacin 750 mg 1X/dia endovenoso, oral ou endovenoso/oral, ou ticarcilina-clavulanato 3,1 g endovenoso a cada 4 a 6 horas, que pode ser seguido por amoxicilina-clavulanato 875 mg 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 levofloxacin, e de 71,4% nos tratados com ticarcilina-clavulanato (intervalo de confiança de 95%: -24,3 a - 0,2). Ambos os tratamentos foram bem tolerados. Este estudo demonstra que levofloxacin (750 mg 1X/dia) é seguro e pelo menos tão efetivo que ticarcilina-clavulanato para o tratamento de infecção de pele e subcutâneo complicada. (19)

Referências bibliográficas

Referências dos resultados de eficácia

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, Campbell GD, Dean NC et al. Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in 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 750 mg once-daily for 5 days with ciprofloxacin 400/500 mg 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-

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, Fisher AC, Walker K, Ambruzs ME, Tennenberg AM. 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, Ambruzs ME, Fisher AC, Khashab MM, Kahn JB. 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, Restrepo MI, Raut MK, 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O levofloxacino é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro, para administração oral. Quimicamente, o levofloxacino é o isômero levogiro (isômero-L) do racemato ofloxacino, um agente antibacteriano quinolônico. A atividade antibacteriana do ofloxacino deve-se basicamente ao isômero-L. O mecanismo de ação do levofloxacino e de outros antimicrobianos fluoroquinolônicos envolve a inibição da topoisomerase bacteriana IV e da DNA-girase (ambas são topoisomerasas bacterianas tipo II), enzimas necessárias para a replicação, transcrição, restauração e recombinação do DNA. Nesse sentido, o isômero-L produz mais pontes 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, entretanto a segurança e eficácia do levofloxacino em tratamentos de infecções clínicas devido a esses organismos não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e controlados:

Bactérias Gram-Positivas

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (cepas sensíveis à meticilina)

Staphylococcus epidermidis (cepas sensíveis à meticilina)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pneumoniae (incluindo cepas multirresistentes)

Streptococcus pyogenes

Bactérias Gram-Negativas

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella pneumoniae

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Outras Bactérias

Chlamydomonas pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

Os seguintes dados in vitro estão disponíveis, mas sua significância clínica é desconhecida: o levofloxacino exibe concentrações inibitórias mínimas in vitro (valores de CIM) de 2 mcg/mL ou menos contra a maioria dos isolados ($\geq 90\%$) dos seguintes microrganismos; no entanto, a segurança e a eficácia do levofloxacino no tratamento de infecções clínicas devido a estas bactérias não foram estabelecidas em ensaios clínicos adequados e bem controlados.

Bactérias Gram-Positivas

Staphylococcus haemolyticus β -hemolytic
Streptococcus (Group C/F) β -hemolytic
Streptococcus (Group G)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus milleri Viridans group
Streptococcus Bacillus anthracis

Bactérias Gram-Negativas

Acinetobacter baumannii
Acinetobacter lwoffii
Bordetella pertussis
Citrobacter koseri
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter sakazakii
Klebsiella oxytoca
Morganella morganii
Pantoea agglomerans
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Pseudomonas fluorescens
Yersinia pestis

Bactérias Anaeróbicas Gram-Positivas

Clostridium perfringens

O levofloxacino é ativo contra as cepas produtoras de betalactamase dos microrganismos listados anteriormente. O levofloxacino não é ativo contra *Treponema pallidum*.

Resistência ao levofloxacino devida a mutação espontânea in vitro é um fenômeno raro (média 10^{-9} a 10^{-10}).

Embora tenha sido observada resistência cruzada entre levofloxacino e outras fluoroquinolonas, alguns microrganismos resistentes a outras quinolonas, como o ofloxacino, podem ser sensíveis ao levofloxacino. Na falta de um teste de suscetibilidade ao levofloxacino, a suscetibilidade do microrganismo ao ofloxacino pode ser utilizada para prever a suscetibilidade ao levofloxacino. Contudo, embora microrganismos sensíveis ao ofloxacino possam ser considerados sensíveis ao levofloxacino, o contrário nem sempre é verdadeiro.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O levofloxacino é absorvido rapidamente e quase completamente após a administração oral.

O pico de concentração plasmática (aproximadamente 5,1 $\mu\text{g/mL}$) é obtido de uma a duas horas após a ingestão. A biodisponibilidade absoluta do comprimido de 500 mg 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 (AUC) dividida pela concentração inibitória mínima (MIC). Uma razão AUC/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 levofloxacin 750 mg, a probabilidade de uma relação AUC/MIC ≥ 30 ser obtida no plasma foi $\geq 97\%$. (1). Após a administração oral, o levofloxacin é rapidamente absorvido e concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 1 a 2 horas. As concentrações plasmáticas do levofloxacin após a administração intravenosa são semelhantes e comparáveis, em extensão (AUC), 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 levofloxacin 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 levofloxacin 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 levofloxacin na mucosa brônquica e fluido 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 as do plasma. Nos fluidos vesicais as concentrações máximas de levofloxacin 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 levofloxacin possui baixa penetração no fluido cérebro-espinhal.

Distribuição

O volume médio de distribuição do levofloxacin varia, em geral, de 74 a 112 litros após doses únicas ou múltiplas de 500 mg ou 750 mg, indicando ampla distribuição pelos tecidos. A penetração do levofloxacin na pele é rápida e completa. O levofloxacin também penetra rapidamente na parte esponjosa e cortical dos tecidos ósseos, 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 levofloxacin às proteínas séricas, in vitro, é de aproximadamente 24 a 38% em todas as espécies estudadas, numa faixa de 1 a 10 mcg/mL; a ligação se faz principalmente com a albumina sérica em humanos. O levofloxacin liga-se às proteínas plasmáticas independentemente da concentração do fármaco.

Metabolismo

O levofloxacin é estereoquimicamente estável no plasma e na urina e não se converte metabolicamente no seu enantiômero, o D-ofloxacin. A biotransformação do levofloxacin é limitada, uma vez que o fármaco é excretado basicamente inalterado na urina. Após a administração oral, aproximadamente 87% da dose administrada é recuperada inalterada na urina, num período de 48 horas, enquanto menos de 4% da dose é recuperada nas fezes, num período de 72 horas. Menos de 5% da dose administrada é recuperada na urina como metabólitos desmetil e N-óxido, os únicos metabólitos identificados no homem. Estes metabólitos não apresentam atividade farmacológica relevante.

Eliminação

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

A média aparente da depuração corpórea total e da depuração renal varia de aproximadamente 144 a 226 mL/min e 96 a 142 mL/min, respectivamente. A excessiva depuração renal da filtração glomerular sugere que a secreção tubular de levofloxacin ocorre em adição a sua filtração glomerular.

A administração concomitantemente de cimetidina ou de probenecida resulta em aproximadamente 24% e 36% na redução da depuração renal de levofloxacin, indicando que a secreção de levofloxacin ocorre no túbulo renal proximal. Cristais de levofloxacin não foram encontrados em nenhuma amostra de urina recém coletada em indivíduos recebendo levofloxacin.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

Os valores da dose letal média (DL 50) obtidos em camundongos e ratos após administração oral de levofloxacin 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 levofloxacinó 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 levofloxacinó 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 levofloxacinó não causou dano na fertilidade ou no desenvolvimento reprodutivo em ratos com doses orais tão altas quanto 360 mg/Kg/dia. O levofloxacinó 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 levofloxacinó apresenta atividade fototóxica apenas em doses muito elevadas. O levofloxacinó 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 fluoroquinolonas, o levofloxacinó mostrou efeito na cartilagem (vesículas e cavidades) em ratos e cães. Estes efeitos foram mais característicos em animais jovens.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TAVAFLOX® (levofloxacinó) 750 mg é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao levofloxacinó, a outros agentes antimicrobianos derivados das quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto.

- pacientes com epilepsia;
- pacientes com história de problemas no tendão relacionadas à administração de fluoroquinolona;
- crianças ou adolescentes;
- durante a gravidez;
- 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.

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 (vide “Interações medicamentosas”).

Mioclonia

Relatos pós comercialização apontam uma relação entre o uso de levofloxacino e mioclonia, principalmente em pacientes acima de 75 anos. Os dados sugerem que a função renal dos pacientes que recebem prescrição de levofloxacino deve ser monitorada, assim como deve ser evitada a coprescrição dessa quinolona e medicamentos que podem induzir mioclonia ou baixar o limiar convulsivo.

Colite pseudomembranosa

Colite pseudomembranosa foi relatada com quase todos os agentes antibacterianos, incluindo o levofloxacino e pode variar, em gravidade, de intensidade leve até com potencial risco de vida. Assim, é importante considerar esse diagnóstico em pacientes que apresentarem diarreia após a administração de qualquer agente antibacteriano. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon e pode permitir o crescimento excessivo de *Clostridium*. Estudos indicam que a toxina produzida pelo *Clostridium difficile* é uma das causas primárias de colite associada a antibióticos.

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 **TAVAFLOX®** (levofloxacino) deve ser interrompido imediatamente. O tratamento apropriado (por exemplo: imobilização) deve ser iniciado no tendão afetado.

Gravidez e lactação

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

Gravidez (Categoria C)

Não foram realizados estudos controlados com levofloxacino em gestantes.

Esta contraindicação é baseada em estudos experimentais utilizando fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino, que identificaram o risco de danos nas cartilagens de organismos em crescimento.

Se esse medicamento for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando esse medicamento ela deverá ser informada dos riscos potenciais ao feto.

Lactação

TAVAFLOX® (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 fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino hemi-hidratado, nas cartilagens de organismos em crescimento, esta atitude restritiva é justificada (vide “Contraindicações e Dados de segurança pré-clínica”). Com base em dados sobre outras fluoroquinolonas e dados muito limitados sobre levofloxacino, pode-se presumir que levofloxacino é excretado no leite materno. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas graves nos lactentes de mães em tratamento com fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino hemi-hidratado, nas cartilagens de organismos em crescimento, **TAVAFLOX®** (levofloxacino) 750 mg não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Precauções em Idosos

Não há necessidade de ajuste das doses, desde que esses pacientes não tenham alterações na função renal. (vide “Advertências e Precauções - Prolongamento do Intervalo QT”).

Uso pediátrico e adolescentes

O uso em crianças e adolescentes menores de 18 anos é 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. A segurança e a eficácia da utilização do levofloxacino em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. No entanto, já foi demonstrado que as quinolonas produzem erosão nas articulações que suportam peso, bem como outros sinais de artropatia, em animais jovens de diversas espécies. Portanto, a utilização do **TAVAFLOX®** (levofloxacino) em menores de 18 anos é contraindicada.

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 que sua principal via de excreção é 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 **TAVAFLOX®** (levofloxacino), especialmente se prolongado, pode resultar em um crescimento excessivo de organismos não susceptíveis. Avaliações repetidas das condições dos pacientes são essenciais. Devem ser tomadas medidas apropriadas, caso ocorra superinfecção durante o tratamento.

Prolongamento do Intervalo QT

Foram relatados casos muito raros de prolongamento do intervalo QT em pacientes utilizando fluoroquinolonas, incluindo levofloxacino. Deve-se ter precaução quando do uso de fluoroquinolonas, 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: antiarrítmicos classes IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos) (vide “Pacientes Idosos”)

Interações Medicamentosas, Reações Adversas, 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 (ex.: glibenclamida) ou com insulina.

Nesses pacientes diabéticos é recomendada monitorização cuidadosa da glicose sanguínea.

Neuropatia periférica

Foi relatada neuropatia periférica sensorial ou sensorimotora, a qual pode ser de início rápido, em pacientes recebendo fluoroquinolonas, incluindo levofloxacino. Caso o paciente apresente sintomas de neuropatia, o 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 em que 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 **TAVAFLOX®** (levofloxacino) administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

As fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino, mostraram associação com reações adversas graves incapacitantes e potencialmente irreversíveis (por exemplo, tendinite e ruptura de tendão, neuropatia periférica, efeitos do SNC) que ocorreram em conjunto. Interrompa imediatamente e evite o uso de fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino, em pacientes que apresentem qualquer uma dessas reações adversas graves.

As fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino, podem exacerbar a fraqueza muscular em pacientes com miastenia gravis. O uso de fluoroquinolonas, inclusive o levofloxacino, deve ser evitado em pacientes com história conhecida de miastenia gravis.

Devido ao risco de reações adversas graves, o levofloxacino deve ser usado para tratamento de sinusite bacteriana aguda, exacerbações agudas de bronquite crônica bacterianas ou infecções do trato urinário (ITUs) sem complicações somente quando não houver outras opções de tratamento disponíveis.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Alimentos

Não existe interação clinicamente significativa de **TAVAFLOX®** (levofloxacino) comprimidos com alimentos. **TAVAFLOX®** (levofloxacino) comprimidos pode, portanto, ser administrado concomitante a alimentos (vide “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 **TAVAFLOX®** (levofloxacino) comprimidos. Não foi observada interação com carbonato de cálcio.

Sucralfato

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

teofilina, fembufeno ou anti-inflamatórios não esteroidais similares

Nos estudos clínicos, não houve interação farmacocinética com **TAVAFLOX®** (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 fembufeno 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 fluoroquinolonas, devem ser utilizados com precaução em pacientes recebendo medicamentos conhecidos por prolongar o Intervalo QT (por exemplo: antiarrítmicos classes IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos) (vide “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 significativa 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

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses .

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido na cor branca, oblongo, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose usual para pacientes adultos, com função renal normal, é de 750 mg, por via oral, a cada 24 horas.

- 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 < 50 mL/min), o ajuste da posologia é necessário para evitar o acúmulo de levofloxacino hemi-hidratado devido à diminuição da depuração.

- Depuração da creatinina entre 20 e 49 mL/min: a dose é de 1 comprimido de 750 mg a cada 48 horas.
- Depuração da creatinina entre 10 e 19 mL/min: a dose inicial é de 1 comprimido de 750 mg e depois de 1 comprimido de 500 mg a cada 48 horas.
- Hemodiálise ou diálise peritoneal crônica: a dose inicial é de 1 comprimido de 750 mg e depois continuar com 1 comprimido de 500 mg a cada 48 horas.
- Pacientes com infecção pelo HIV e doença renal crônica ou doença renal em estágio terminal: (clearance de creatinina < 50 mL/min devem receber dose 500 mg, seguida de 250 mg a cada 48h. Pacientes com clearance de creatinina entre 50 e 80 mL/min devem receber uma dose inicial de 500 mg, seguidas de 250 mg a cada 24 horas. Pacientes com clearance de Creatinina < 30 mL/min devem receber 750 a 1000 mg 3X/semana.

Dose omitida

Se uma dose de **TAVAFLOX[®]** (levofloxacino) for esquecida, o paciente deve tomá-la assim que se lembrar. Se estiver próximo do horário da dose seguinte, o paciente não deve tomar a dose esquecida. O paciente não deve tomar doses dobradas (duas doses ao mesmo tempo) para compensar uma dose esquecida.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Uso em crianças

TAVAFLOX[®] (levofloxacino) não deve ser usado em crianças e adolescentes.

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/anafilactoides, reações cutâneas

Comum: rash, prurido.

Incomum: erupção cutânea, flebite, reação de hipersensibilidade.

Raro: urticária, broncospasmo/dispneia, necrólise epidermal tóxica (Síndrome de Lyell).

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/anafilactoides e mucocutâneas podem ocorrer mesmo após a primeira dose.

- Gastrointestinal, 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, distúrbios 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: distúrbios psicóticos 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/anafilactoide).

Casos isolados: Torsade de pointes, prolongamento do intervalo QT (vide “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 granulocitopênicos, 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 fluoroquinolonas

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

- Reações adversas de frequência desconhecida

O monitoramento de segurança das publicações nacionais e internacionais na literatura e de agências regulatórias identificou as seguintes reações, cuja frequência não pode ser estimada de forma confiável, sendo portanto categorizada como desconhecida: deslocamento de retina, aneurisma de aorta; hipoglicemia com eventos graves relacionados (coma, diminuição da atenção, desorientação, agitação, nervosismo, alteração da memória e delírio), Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH), mioclonia.

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 os eventos adversos 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 **TAVAFLOX®** (levofloxacino) são: sintomas no Sistema Nervoso Central, como confusão, vertigens, alterações de consciência e convulsões.

Podem ocorrer reações gastrointestinais, como náuseas e erosões da mucosa.

Em estudos de farmacologia clínica, realizados com superdoses, foram observados aumento do intervalo QT.

Na eventualidade de ingestão de dose excessiva de **TAVAFLOX®** (levofloxacino) e se a ingestão for ainda recente, pode ser administrado carvão ativado para auxiliar na remoção do fármaco ainda não absorvido. O paciente deverá ser mantido em observação (incluindo monitorização do ECG) e deverão ser tomadas as medidas de hidratação adequadas.

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

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

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.3569.0728

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



bula-prof-466757-SIG-v0

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/10/2018	0951431/18-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/09/2018	0918758/18-8	1455 MEDICAMENT O NOVO - REGISTRO DE CONCENTRAÇ ÃO NOVA NO PAÍS	04/06/2018	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Tavaflox® de 750 mg é encontrado em embalagem com 5, 7 e 14 comprimidos revestidos.
31/01/2020	0317862/20-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Tavaflox® de 750 mg é encontrado em embalagem com 5, 7 e 14 comprimidos revestidos.
12/04/2021	1397165/21-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Tavaflox® de 750 mg é encontrado em embalagem com 5, 7 e 14 comprimidos revestidos.
27/12/2021	8504734/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS (SAC) 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS (SAC)	VP/VPS	Tavaflox® de 750 mg é encontrado em embalagem com 5, 7 e 14 comprimidos revestidos.

-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de 750 mg. Embalagem contendo 5, 7 ou 14 unidades.
---	---	--	----	----	----	----	----------------	--------	--