

Tavaflox® (levofloxacino) 500 mg comprimido revestido. Uso oral. Uso adulto. **APRESENTAÇÃO:** embalagens com 3, 7, 10, 20, 30, ou 60 comprimidos revestidos. **INDICAÇÕES:** Tavaflox® é indicado no tratamento de infecções bacterianas causadas por agentes sensíveis ao levofloxacino, tais como: Infecções do trato respiratório superior e inferior, incluindo sinusite, exacerbações agudas de bronquite crônica e pneumonia; Infecções da pele e tecido subcutâneo, complicadas e não complicadas, tais como impetigo, abscessos, furunculose, celulite e erisipela; Infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite aguda; Osteomielite. Como as fluoroquinolonas, incluindo levofloxacino, têm sido associadas a reações adversas graves, e pelo fato de que, para alguns pacientes, infecções do trato urinário não complicadas, exacerbações bacterianas agudas de bronquite crônica e sinusite aguda bacteriana podem ser autolimitadas, levofloxacino só deve ser indicado para tratamento destas infecções em pacientes para os quais não existam opções de tratamento alternativas. **CONTRAINDICAÇÕES:** Tavaflox® é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao levofloxacino, a outros agentes antimicrobianos derivados das quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade:** Reações anafiláticas e/ou de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais foram relatadas em pacientes que receberam tratamento com quinolonas, incluindo o levofloxacino. Essas reações frequentemente ocorrem após a primeira dose. Algumas reações foram acompanhadas por colapso cardiovascular, hipotensão/choque, convulsões, perda da consciência, formigamento, angioedema, obstrução das vias aéreas, dispneia, urticária, coceira e outras reações cutâneas sérias. O tratamento com o levofloxacino deve ser interrompido imediatamente diante do aparecimento da primeira erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. **Eventos decorrentes de mecanismos imunológicos desconhecidos:** Eventos graves e algumas vezes fatais devidos a um mecanismo imunológico desconhecido foram relatados em pacientes tratados com quinolonas, incluindo, raramente, o levofloxacino. Esses eventos podem ser graves e geralmente ocorrem após a administração de doses múltiplas. As manifestações clínicas, isoladas ou associadas, podem incluir: febre, erupção cutânea ou reações dermatológicas graves; vasculite; artralgia; mialgia; doença do soro; pneumonite alérgica; nefrite intersticial; falência ou insuficiência renal aguda; hepatite; icterícia; falência ou necrose hepática aguda; anemia, incluindo hemolítica e aplástica; trombocitopenia, leucopenia; agranulocitose; pancitopenia e/ou outras anormalidades hematológicas. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente diante do aparecimento da primeira de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade e medidas de suporte devem ser adotadas. **Hepatotoxicidade severa:** Foram recebidos relatos pós-comercialização muito raros de hepatotoxicidade severa (incluindo hepatite aguda e eventos fatais) de pacientes tratados com o levofloxacino. Não foram detectadas evidências de hepatotoxicidade grave associada ao medicamento em estudos clínicos com mais de 7.000 pacientes. A hepatotoxicidade severa geralmente ocorreu em 14 dias após o início da terapia e a maioria dos casos ocorreu em até 6 dias. A maioria dos casos de hepatotoxicidade severa não foi associada com hipersensibilidade. A maioria dos relatos de hepatotoxicidade fatal ocorreu em pacientes com 65 anos de idade ou mais e a maioria não estava associada com hipersensibilidade. O levofloxacino deve ser descontinuado imediatamente se o paciente desenvolver sinais e sintomas de hepatite. **Miastenia grave:** O levofloxacino pode exacerbar a fraqueza muscular em pessoas com miastenia grave. Eventos adversos graves de pós-comercialização, incluindo morte e necessidade de suporte ventilatório, têm sido associados com o uso de fluorquinolonas em pessoas com miastenia grave. Evitar o uso de levofloxacino em pacientes com histórico conhecido de miastenia grave. **Efeitos no sistema nervoso central:** Foram relatados convulsões, psicoses tóxicas e aumento da pressão intracraniana (incluindo pseudotumor cerebral) em pacientes em tratamento com derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino. As quinolonas também podem provocar uma estimulação do sistema nervoso central, podendo desencadear tremores, inquietação, nervosismo, ansiedade, tontura, confusão, delírio, desorientação, alucinações, paranoia, depressão, pesadelos, insônia e, raramente, pensamentos ou atos suicidas, incluindo suicídio consumado, especialmente em pacientes com histórico clínico de depressão ou com fator de risco para a depressão subjacente. Essas reações podem ocorrer após a primeira dose. Se essas reações ocorrerem em pacientes em tratamento com o levofloxacino, o fármaco deve ser descontinuado e medidas adequadas devem ser adotadas. Como todas as quinolonas, o levofloxacino deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios do SNC, suspeitos ou confirmados, que possam predispor a convulsões ou diminuir o limiar de convulsão (por exemplo, arteriosclerose cerebral severa, epilepsia) ou na presença de outros fatores de risco que possam predispor a convulsões ou diminuição do limiar de convulsão (por exemplo, tratamento com outros fármacos, distúrbio renal). **Neuropatia:** Foram relatados em pacientes recebendo quinolonas, inclusive levofloxacino, casos muito raros de polineuropatia axonal de nervos sensoriais ou somatomotores, afetando axônios curtos e/ou longos resultando em parestesias, hipoestésias, disestesias e fraqueza. Os sintomas podem ocorrer logo após o início do tratamento e podem ser irreversíveis. O levofloxacino deve ser descontinuado imediatamente em pacientes que apresentem qualquer um dos sintomas acima. **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. **Prolongamento do intervalo QT:** Algumas quinolonas, incluindo o levofloxacino, têm sido associadas ao prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e a casos infrequentes de arritmia. Durante o período pós-comercialização, casos muito raros de “Torsades de Pointes” foram relatados em pacientes tomando levofloxacino. Em geral, estes relatos envolveram pacientes que já apresentavam condições médicas associadas ou faziam uso concomitante de outros medicamentos que poderiam ter contribuído para o evento. Em um estudo com 48 voluntários sadios recebendo doses únicas de 500, 1000 e 1500 mg de levofloxacino e placebo foi observado um aumento no QTc médio do período basal ao pós-tratamento. Estas alterações foram pequenas e não estatisticamente significantes em relação ao placebo para a dose de 500 mg, com significância estatística variável para a dose de 1000 mg, dependendo do método de correção utilizado e estatisticamente significativa para a dose de 1500 mg. A relevância clínica destas alterações é desconhecida. O levofloxacino deve ser evitado em pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT,

pacientes com hipocalcemia não tratada e pacientes recebendo agentes antiarrítmicos classe IA (quinidina, procainamida) ou classe III (amiodarona, sotalolol). **Rupturas dos tendões:** Rupturas dos tendões do ombro, da mão, do tendão de Aquiles ou outros tendões, exigindo reparação cirúrgica ou resultando em incapacidade prolongada foram relatadas em pacientes que receberam quinolonas, incluindo o levofloxacino. Relatos ocorridos no período pós-comercialização indicam que o risco pode ser maior em pacientes que estejam recebendo concomitantemente corticosteroides, especialmente os idosos. O tratamento com levofloxacino deve ser descontinuado se o paciente apresentar dor, inflamação ou ruptura de tendão. Os pacientes devem repousar e evitar exercícios até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura de tendão tenha sido seguramente excluído. A ruptura de tendão pode ocorrer durante ou após a terapia com quinolonas, incluindo o levofloxacino. **Insuficiência renal:** Deve-se ter cuidado ao administrar o levofloxacino em pacientes com insuficiência renal, pois o fármaco é excretado principalmente pelo rim. Em pacientes com insuficiência renal é necessário o ajuste das doses para evitar o acúmulo de levofloxacino devido à diminuição da depuração. **Fototoxicidade:** Reações de fototoxicidade moderadas a severas foram observadas em pacientes expostos à luz solar direta ou à luz ultravioleta (UV), enquanto recebiam tratamento com quinolonas. A excessiva exposição à luz solar ou à luz ultravioleta deve ser evitada. Entretanto, em testes clínicos, a fototoxicidade foi observada em menos de 0,1% dos pacientes. Se ocorrer fototoxicidade, o tratamento deve ser descontinuado. **Monitoramento da glicose sanguínea:** Como no caso das outras quinolonas, foram relatados distúrbios na glicose sanguínea em pacientes tratados com levofloxacino, geralmente em pacientes diabéticos em tratamento concomitante com um agente hipoglicemiante oral ou com insulina. Casos graves de hipoglicemia que resultaram em coma ou morte foram observados em pacientes diabéticos. Recomenda-se cuidadoso monitoramento da glicose sanguínea, especialmente em pacientes diabéticos. Se ocorrer uma reação hipoglicemiante, o tratamento com levofloxacino deve ser interrompido. **Cristalúria:** Embora não tenha sido relatada cristalúria nos estudos clínicos realizados com o levofloxacino, adequada hidratação deve ser mantida para prevenir a formação de urina altamente concentrada. **Distúrbios Oftalmológicos:** Existem dados disponíveis sobre a ocorrência de descolamento de retina e uveíte associada ao uso sistêmico de fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino. Entretanto, uma relação causal entre o uso destes medicamentos e a ocorrência de distúrbios oculares não pode ser afirmada e tão pouco excluída. Portanto, recomenda-se que os pacientes procurem imediatamente um oftalmologista, caso apresentem alterações na visão ou algum outro sintoma ocular. **Aneurisma e dissecção da aorta:** Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecção da aorta após a ingestão de fluoroquinolonas, particularmente na população idosa. Portanto, as fluoroquinolonas devem ser usadas apenas após avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em pacientes com história familiar positiva de aneurisma, ou em pacientes diagnosticados com aneurisma aórtico preexistente e /ou dissecção aórtica, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes para aneurisma e dissecção da aorta (por exemplo, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behcet, hipertensão, aterosclerose conhecida). Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, os pacientes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico. **Gravidez e lactação - Gravidez (Categoria C):** Não foram realizados estudos controlados com Tavaflo[®] em gestantes. Portanto, Tavaflo[®] deverá ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício esperado superar o risco potencial para o feto. **Lactação:** Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas graves nos lactentes de mães em tratamento com o levofloxacino, deve-se decidir entre interromper a amamentação ou descontinuar o tratamento com o fármaco, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Uso pediátrico:** A segurança e a eficácia da utilização do levofloxacino 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 várias espécies. Portanto, a utilização do levofloxacino nessas faixas etárias não é recomendada. **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** Tavaflo[®] 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. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Embora a quelação entre o levofloxacino e cátions divalentes seja menos marcante que a observada com outros derivados quinolônicos, a administração concomitante de comprimidos de Tavaflo[®] e antiácidos contendo cálcio, magnésio ou alumínio, bem como sucralfato, cátions metálicos como ferro, preparações multivitamínicas contendo zinco ou produtos que contenham qualquer uma dessas substâncias, podem interferir na absorção gastrointestinal do levofloxacino, resultando em níveis na urina e no soro consideravelmente inferiores ao desejável. Esses agentes devem ser tomados pelo menos duas horas antes ou duas horas depois da administração do levofloxacino. Como no caso de outras quinolonas, a administração concomitante de levofloxacino e teofilina pode prolongar a meia-vida desta última, elevar os níveis de teofilina no soro e aumentar o risco de reações adversas relacionadas à teofilina. Portanto, os níveis de teofilina devem ser cuidadosamente monitorados e os necessários ajustes em suas doses devem ser realizados, se necessário, quando o levofloxacino for coadministrado. Reações adversas, incluindo convulsões, podem ocorrer com ou sem a elevação do nível de teofilina no soro. Nenhum efeito significativo do levofloxacino sobre as concentrações plasmáticas, AUC e outros parâmetros de biodisponibilidade da teofilina foram detectados em um estudo clínico envolvendo 14 voluntários saudáveis. De modo semelhante, nenhum efeito aparente da teofilina sobre biodisponibilidade e absorção do levofloxacino foi observado. A administração concomitante do levofloxacino com a digoxina não exige modificação das doses. Nenhum efeito significativo de levofloxacino sobre o pico de concentração plasmática, AUC, e outros parâmetros de biodisponibilidade da digoxina foi detectado em um estudo clínico com pacientes saudáveis. A cinética de absorção e disposição do levofloxacino foram similares na presença ou na ausência de digoxina. Portanto, não é necessário ajuste de dose de levofloxacino ou de digoxina quando administrados concomitantemente. A administração concomitante do levofloxacino com ciclosporina não requer modificações de doses. Certos derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino, podem aumentar os efeitos do anticoagulante varfarina ou de seus derivados. Quando estas substâncias forem administradas concomitantemente, o tempo de protrombina ou outros testes de

coagulação aceitáveis devem ser monitorados cuidadosamente, principalmente em pacientes idosos. Nenhum efeito significativo de probenecida ou cimetidina sobre a $C_{m\acute{a}x}$ de levofloxacino foi observado em um estudo clínico envolvendo pacientes saudáveis. A AUC e a $t_{1/2}$ de levofloxacino foram maiores enquanto que o CLR foi menor durante o tratamento concomitante de levofloxacino com probenecida ou com cimetidina comparado a levofloxacino sozinho. Entretanto estas alterações não justificam ajustes de dose para levofloxacino quando probenecida ou cimetidina são co administrados. A administração concomitante de fármacos anti-inflamatórios não-esteróides e com derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino, pode aumentar o risco de estimulação do SNC e de convulsões. Alterações dos níveis de glicose sanguínea, incluindo hiperglicemia e hipoglicemia, foram relatadas em pacientes tratados concomitantemente com quinolonas e agentes antidiabéticos. Portanto, recomenda-se monitoramento cuidadoso da glicose sanguínea quando esses agentes forem coadministrados. A absorção e a biodisponibilidade do levofloxacino em indivíduos infectados com o HIV, com ou sem tratamento concomitante com zidovudina, foram semelhantes. Portanto, não parece necessário realizar ajustes de dose do levofloxacino, quando estiver sendo administrado concomitantemente com a zidovudina. Os efeitos do levofloxacino sobre a farmacocinética da zidovudina não foram avaliados. Algumas quinolonas, incluindo levofloxacino, podem produzir resultado falso positivo para opióides em exames de urina realizados em kits de imunoensaio comercialmente disponíveis. Dependendo da situação, pode ser necessário confirmar a presença de opióides com métodos mais específicos. **REAÇÕES ADVERSAS:** Reações adversas comuns ($\geq 1\%$) relatadas em estudos clínicos com o Tavaflo[®]. Infecções: monilíase; Distúrbios Psiquiátricos: insônia; Distúrbios do Sistema Nervoso: cefaleia e tontura; Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino: dispneia; Distúrbios Gastrointestinais: náusea, diarreia, constipação, dor abdominal, vômitos e dispepsia; Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: erupção cutânea e prurido; Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas: vaginite; Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração: edema, reação no local da administração e dor torácica. **POSOLOGIA:** A dose usual para pacientes adultos, com função renal normal, é de 500 mg, via oral, a cada 24 horas, dependendo da condição a ser tratada. A administração de 500 mg de levofloxacino com alimentos aumenta o tempo necessário para alcançar o pico de concentração plasmática em cerca de 1 hora e diminui o pico de concentração plasmática em aproximadamente 14 % para cada comprimido administrado. Os comprimidos podem ser ingeridos independentemente das refeições. A administração de antiácidos contendo cálcio, magnésio ou alumínio, bem como de sucralfato, cátions divalentes ou trivalentes como ferro, preparações polivitamínicas contendo zinco ou de produtos que contenham essas substâncias, deve ser feita duas horas antes ou duas horas após a administração de Tavaflo[®]. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.** **Pacientes idosos:** As doses recomendadas são válidas também para pacientes idosos. Não há necessidade de ajuste das doses, desde que esses pacientes não tenham doença nos rins. **Uso em crianças:** Tavaflo[®] não deve ser usado em crianças e adolescentes. **Reg. M.S. nº 1.3569.0728. Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho, CRF/SP nº 22.883. Detentora: EMS Sigma Pharma Ltda. Endereço: Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Bairro Chácara Assay, Hortolândia-SP / CEP: 13186-901 CNPJ: 00.923.140/0001-31 - INDÚSTRIA BRASILEIRA. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**