momenta
Juntos pela sua saúde

Tavok

(levofloxacino hemi-hidratado)

Bula para profissional da saúde
Comprimido revestido
500 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tavok
(levofloxacino hemi-hidratado)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 500 mg**:** Embalagens com 7 ou 10 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido contém:
levofloxacino (na forma hemi-hidratada)* ..... 512,5 mg
excipientes** ..... q.s.p 1 comprimido
*Cada 512,5 mg de levofloxacino hemi-hidratado correspondem a 500 mg de levofloxacino base.
**Excipientes: laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, povidona, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Tavok (levofloxacino hemi-hidratado) é indicado no tratamento de infecções bacterianas causadas por agentes sensíveis ao levofloxacino hemi-hidratado, 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 Tavok (levofloxacino hemi-hidratado) 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, Tavok (levofloxacino hemi-hidratado) só deve ser indicado para tratamento destas infecções em pacientes para os quais não existam opções de tratamento alternativas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A maioria dos estudos de eficácia centrais foi realizada com a formulação oral de levofloxacino.

Infecções agudas do trato respiratório
A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com sinusite aguda foi estabelecida em dois estudos. Para a inclusão nesses estudos, os pacientes precisavam apresentar sinais e/ou sintomas de sinusite aguda por ≤ 4 semanas e evidência radiográfica de sinusite.

Um dos estudos foi um estudo aberto, randomizado e controlado por medicamento ativo que comparou o levofloxacino 500 mg administrado oralmente uma vez por dia de 10 a 14 dias com a amoxicilina/clavulanato 500/125 mg administrado oralmente três vezes por dia de 10 a 14 dias em pacientes com sinusite aguda. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia. A taxa de sucesso clínico foi de 88,4% para levofloxacino e de 87,3% para amoxicilina/clavulanato.

O outro foi um estudo aberto não comparativo de levofloxacino 500 mg administrado oralmente uma vez por dia de 10 a 14 dias em pacientes com sinusite aguda. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. O levofloxacino erradicou a infecção bacteriana aguda em 127 (92,0%) dos 138 pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis com sinusite. A taxa de sucesso clínico foi de 88,3% para levofloxacino.

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com uma exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica foi estabelecida em dois estudos abertos, randomizados e controlados. Os pacientes qualificados precisavam ter um histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica (por exemplo, bronquite crônica ou enfisema) e apresentar um aumento recente de tosse, mudança ou aumento na produção de secreção e sintomas físicos condizentes com o diagnóstico de exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica.

Um dos estudos comparou o levofloxacino 500 mg administrado oralmente uma vez por dia de 5 a 7 dias com axetil cefuroxima 250 mg administrado oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 94,6% para levofloxacino e de 92,6% para axetil cefuroxima. A taxa de erradicação microbiológica foi de 96,3% para levofloxacino e de 93,2% para axetil cefuroxima.

O outro estudo comparou o levofloxacino 488 mg administrado oralmente uma vez por dia de 5 a 7 dias com cefaclor 250 mg administrado oralmente três vezes por dia de 7 a 10 dias em pacientes com exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. A taxa de erradicação microbiológica foi de 94,2% para levofloxacino e de 86,5% para cefaclor. A taxa de sucesso clínico foi de 91,6% para levofloxacino e de 91,6% para cefaclor.

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com pneumonia adquirida na comunidade foi estabelecida em dois estudos. Os pacientes selecionados deviam apresentar sinais clínicos e sintomas de infecção no trato respiratório inferior (por exemplo, febre, tosse, produção de secreção, dor no peito, falta de ar, evidência de consolidação pulmonar no exame físico) e infiltração no raio X do tórax condizente com infecção aguda.

Um dos estudos foi um estudo aberto, randomizado e controlado que comparou o levofloxacino 488 mg administrado oralmente uma vez por dia de 7 a 14 dias ou 500 mg administrada via intravenosa uma vez por dia de 7 a 14 dias (dependendo do estado clínico do paciente, a dose de levofloxacino poderia ser aumentada para 488 mg ou 500 mg duas vezes por dia, segundo os critérios do investigador) com 1 g de ceftriaxona sódica administrada via intravenosa duas vezes por dia, ou 2 g uma vez por dia de 7 a 14 dias, **ou** o axetil cefuroxima 500 mg administrado oralmente duas vezes por dia de 7 a 14 dias em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. Os pacientes do braço controle poderiam receber eritromicina ao mesmo tempo (ou doxiciclina, se o paciente não tolerasse eritromicina) caso houvesse suspeita ou comprovação de um patógeno atípico. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 96,5% para levofloxacino e de 90,4% para ceftriaxona/cefuroxima. A taxa de erradicação microbiológica foi de 98,4% para levofloxacino e de 87,5% para ceftriaxona/cefuroxima.
O outro estudo foi um estudo aberto não comparativo de levofloxacino 500 mg administrado via intravenosa ou oralmente de 7 a 14 dias em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. A taxa de erradicação microbiológica foi de 95,1% para levofloxacino, e a taxa de sucesso clínico foi de 94,9% para levofloxacino.

Infecções cutâneas e na estrutura da pele
A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo foi estabelecida em dois estudos. Os pacientes qualificados apresentavam sinais e sintomas condizentes com o diagnóstico de infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo, incluindo dor localizada, eritema, inchaço e drenagem, e não precisavam de terapia antimicrobiana intravenosa.

Um dos estudos foi um estudo aberto, randomizado e controlado que comparou o levofloxacino 488 mg administrado oralmente uma vez por dia de 7 a 10 dias com a ciprofloxacina 500 mg administrada oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 97,8% para levofloxacino e de 94,3% para ciprofloxacina. A taxa de erradicação microbiológica foi de 97,5% para levofloxacino e de 88,8% para ciprofloxacina.

O outro estudo foi um estudo duplo-cego, randomizado e controlado que comparou o levofloxacino 500 mg administrado oralmente uma vez por dia durante 7 dias com a ciprofloxacina 500 mg administrada oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com infecção não complicada de pele e tecido subcutâneo. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 96,1% para levofloxacino e de 93,5% para ciprofloxacina. A taxa de erradicação microbiológica foi de 93,0% para levofloxacino e de 89,7% para ciprofloxacina.

A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com infecção complicada de pele e tecido subcutâneo foi estabelecida em dois estudos abertos, randomizados e controlados. As infecções complicadas de pele e tecido subcutâneo nesses dois estudos incluíram grandes abscessos, celulite em decorrência de úlceras de pressão ou devido a uma complicação de doença subjacente, infecções que precisam de intervenção cirúrgica como terapia adjuvante ao tratamento antimicrobiano, infecções nos pés devido à diabetes, úlceras infectadas ou infecções devido a queimaduras.

Um dos estudos comparou o levofloxacino 488 mg administrada oralmente duas vezes por dia com a ticarcilina/ácido clavulânico (3,1 g/ 100mg) administrados via intravenosa a cada 4 a 6 horas por, no mínimo, 3 dias seguido por amoxicilina/ácido clavulânico (500 mg/125 mg) administrados oralmente três vezes por dia em pacientes com infecção complicada de pele e tecido subcutâneo. A duração total do tratamento nos dois tratamentos foi de 7 a 14 dias. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 88,0% para levofloxacino e de 83,4% para ticarcilina/ácido clavulânico-amoxicilina/ácido clavulânico. A taxa de erradicação microbiológica foi de 86,6% para levofloxacino e de 78,7% para ticarcilina/ácido clavulânico-amoxicilina/ácido clavulânico.

O outro estudo comparou o levofloxacino 500 mg administrado via intravenosa duas vezes por dia seguida por levofloxacino 500 mg administrado oralmente duas vezes por dia com imipenem/cilastatina administrado via intravenosa quatro vezes por dia seguido por ciprofloxacina 750 mg administrada oralmente duas vezes por dia.
A duração total do tratamento nos dois tratamentos foi de 7 a 14 dias. A resposta clínica foi a principal variável da eficácia, e a resposta microbiológica foi a variável secundária. A taxa de sucesso clínico foi de 82,1% para levofloxacino e de 88,2% para imipenem/cilastatina-ciprofloxacina. A taxa de erradicação microbiológica foi de 79,8% para levofloxacino e de 84,5% para imipenem/cilastatina-ciprofloxacina.

Infecções do trato urinário complicadas e pielonefrite aguda
A eficácia do levofloxacino no tratamento de infecções do trato urinário complicadas (ITU) e pielonefrite aguda foi estabelecida em dois estudos.

Um dos estudos foi um estudo duplo-cego, randomizado e controlado que comparou o levofloxacino 250 mg administrado oralmente uma vez por dia durante 10 dias com a ciprofloxacina 500 mg administrada oralmente duas vezes por dia durante 10 dias em pacientes com ITUs complicadas ou pielonefrite aguda. Os critérios de diagnóstico para ITUs complicadas incluíram > 5 de glóbulos brancos por campo de maior aumento, $\geq 10^5$ UFC/mL e qualquer um dos seguintes sintomas: urgência, frequência, disúria, febre ou histórico de febre ou hematúria. Devem estar presentes fatores de complicação, como anormalidades anatômicas ou funcionais, ou cateter permanente. As infecções em homens foram consideradas complicadas. Os critérios de diagnóstico para pielonefrite aguda incluíram > 20 glóbulos brancos na urina por campo de menor aumento ou > 5 glóbulos brancos por campo de maior aumento, $\geq 10^5$ UFC/mL e dois dos seguintes sinais: dor nos flancos ou sensibilidade no ângulo costovertebral, febre ou histórico de febre, contagem de leucócitos superior a 15.000/mm^3 e teste de bactérias revestidas por anticorpos ou grupos de leucócitos na urina. A resposta microbiológica nos pacientes que foram avaliados quanto à eficácia microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica dos pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis foi a variável secundária.

Para os casos de ITUs complicadas, 91,3% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 92,9% dos pacientes tratados com ciprofloxacina. Para os casos de pielonefrite aguda, 96,1% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 93,1% dos pacientes tratados com ciprofloxacina. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, 92,7% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 93,0% dos pacientes tratados com ciprofloxacina.

Para ITU complicada, a taxa de sucesso clínico foi de 92,1% para levofloxacino e de 88,5% para ciprofloxacina. Para pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 92,2% para levofloxacino e de 94,8% para ciprofloxacina. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 92,1% para levofloxacino e de 90,6% para ciprofloxacina.

O outro estudo foi um estudo aberto, randomizado e controlado por medicamento ativo que comparou o levofloxacino 250 mg administrado oralmente uma vez por dia de 7 a 10 dias com a lomefloxacina 400 mg administrada oralmente uma vez por dia durante 14 dias em pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda. A resposta microbiológica nos pacientes que foram avaliados quanto à eficácia microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica dos pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis foi a variável secundária.
Para os casos de ITU complicada, 95,3% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 92,1% dos pacientes tratados com lomefloxacina. Para os casos de pielonefrite aguda, 92,1% dos

pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 94,9% dos pacientes tratados com lomefloxacina. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, 94,7% dos pacientes tratados com levofloxacino tiveram suas infecções erradicadas, em comparação com os 92,6% dos pacientes tratados com lomefloxacina.

Para ITU complicada, a taxa de sucesso clínico foi de 93,0% para levofloxacino e de 88,5% para lomefloxacino. Para pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 94,7% para levofloxacino e de 94,9% para lomefloxacina. Para o grupo combinado de pacientes com ITU complicada ou pielonefrite aguda, a taxa de sucesso clínico foi de 93,3% para levofloxacino e de 89,7% para lomefloxacina.

Osteomielite
A eficácia do levofloxacino no tratamento de adultos com osteomielite foi demonstrada em um estudo aberto não comparativo de levofloxacino 500 mg administrada via intravenosa ou oralmente uma ou duas vezes por dia, de 4 a 6 semanas, em pacientes com osteomielite crônica. A duração mínima da terapia intravenosa foi 3 dias antes da mudança para a formulação oral. Para se inscreverem nesse estudo, os pacientes deveriam ter infecção óssea há de um mês comprovada com estudos radiográficos e culturas do aspirado ou biópsia do osso envolvido.
A resposta microbiológica foi a principal variável da eficácia, e a resposta clínica foi a variável secundária. O levofloxacino erradicou a infecção em 57 (82,6%) dos 69 pacientes de pesquisa microbiologicamente avaliáveis com osteomielite crônica. A taxa de sucesso clínico foi de 82,1% para levofloxacino.

Referências bibliográficas

1. Adelglass J. *et al*. Comparison of the effectiveness of levofloxacin and amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute sinusitis in adults. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;120(3):320-7.
2. Sydnor TA. *et al*. Open-label assessment of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 80(4):357-62.
3. Petitpretz P. *et al*. Levofloxacin 500 mg once daily versus cefuroxime 250 mg twice daily in patients with acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis: clinical efficacy and exacerbation-free interval. Int J Antimicrob Agents. 2007; 30(1): 52-9.
4. Habib MP. *et al*. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis [abstract]. Infect Dis Clin Pract 1998; 7 (2): 101-9.
5. File TM Jr. *et al*. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41(9): 1965-72.
6. Nichols RL, *et al*. Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. South Med J. 1997; 90(12): 1193-200.
7. Nicodemo AC. *et al*. A multicentre, double-blind, randomised study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. Int J Clin Pract. 1998; 52(2): 69-74.
8. Graham DR. *et al*. Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial. Clin Infect Dis. 2002; 35(4): 381-9.
9. Klausner HA. *et al*. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. Curr Med Res Opin. 2007; 23(11): 2637-45.
10. Klimberg IW. *et al*. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. Urology. 1998; 51(4): 610-5.

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 levógiro (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 topoisomerases 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 microorganismos 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:

Aeróbios Gram-positivos
Enterococcus avium
Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus constellatus
Streptococcus (Grupos C/F, D, G)
Streptococcus milleri
Streptococcus sanguis
Streptococcus (Grupo *Viridans*)

Anaeróbios Gram-positivos
Clostridium perfringens
Clostridium spp.
Peptostreptococcus anaerobius
Peptostreptococcus magnus
Propionibacterium acnes

Aeróbios Gram-negativos
Acinetobacter baumannii
Acinetobacter lwoffii
Aeromonas hydrophila
Bordetella pertussis
Campylobacter jejuni
Citrobacter (diversus) koseri
Pantoea (Enterobacter) aerogenes
Enterobacter agglomerans
Enterobacter sakazakii
Flavobacterium meningosepticum
Legionella spp. *Shigella* spp
Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae
N. gonorrhoeae (produtora de penicilinase)
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia spp
Providencia stuartii
Pseudomonas fluorescens
Pseudomonas putida
Salmonella enteritidis
Salmonella spp
Serratia liquefaciens
Serratia spp
Shigella spp
Stenotrophomonas maltophilia
Vibrio cholerae
Vibrio parahaemolyticus
Yersinia enterocolitica

Anaeróbios Gram-negativos
Bacteroides distasonis
Bacteroides fragilis
Bacteroides intermedius
Veillonella parvula

Outros microorganismos
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium marinum
Mycobacterium tuberculosis
Mycoplasma fermentans
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

O levofloxacino é ativo contra as cepas produtoras de beta-lactamase dos microorganismos 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 hemi-hidratado e outras fluorquinolonas, alguns microorganismos resistentes a outras quinolonas, como o ofloxacino, podem ser sensíveis ao levofloxacino. Na falta de um teste de suscetibilidade ao levofloxacino, a suscetibilidade do microorganismo ao ofloxacino pode ser utilizada para predizer a suscetibilidade ao levofloxacino. Contudo, embora microorganismos sensíveis ao ofloxacino possam ser considerados sensíveis ao levofloxacino, o contrário nem sempre é verdadeiro.

O levofloxacino tem se mostrado ativo contra a maioria das cepas susceptíveis dos seguintes microorganismos, nos quais foi demonstrada eficácia clínica:

Aeróbios Gram-positivos
Enterococcus (Streptococcus) faecalis
Staphylococcus aureus (MSSA)
Staphylococcus epidermidis (MSSE)
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae [incluindo cepas de *S. pneumoniae* resistentes a múltiplas drogas (MDRSP*)]
Streptococcus pyogenes

* Isolados de MDRSP (*S. pneumoniae* resistente a múltiplas drogas) são cepas resistentes a dois ou mais dos seguintes antibióticos: penicilina (MIC ≥ 2 mcg/mL), cefalosporinas de segunda geração, ex.: cefuroxima, macrolídeos, tetraciclinas e trimetoprima/sulfametoxazol.

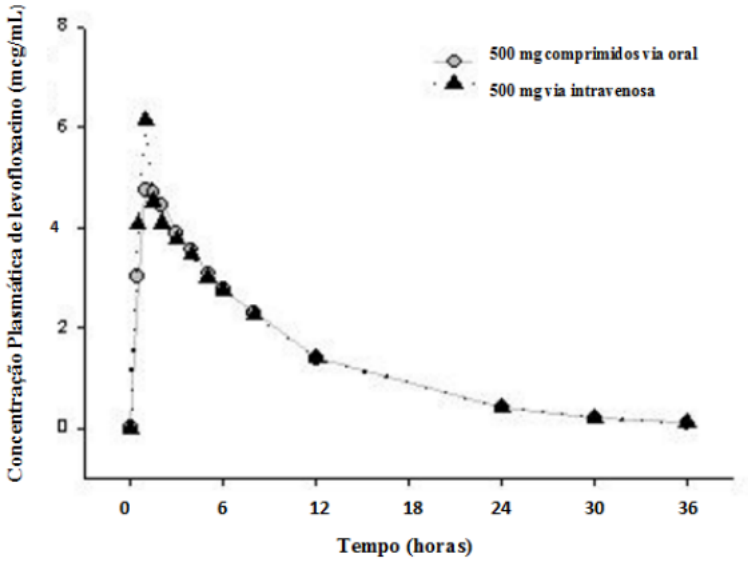
Aeróbios Gram-negativos
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Legionella pneumophila
Moraxella (Branhamella) catarrhalis
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Outros microorganismos
Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

Propriedades farmacocinéticas
Absorção
O levofloxacino é absorvido rapidamente e quase completamente após a administração oral.
O pico de concentração plasmática (aproximadamente 5,1 mcg/mL) é obtido uma a duas horas após a ingestão. A biodisponibilidade absoluta do comprimido de 500 mg é de aproximadamente 99%.
A administração de 500 mg de levofloxacino com alimentos prolonga ligeiramente o tempo para o pico de concentração em aproximadamente 1 hora e diminui ligeiramente o pico de concentração em aproximadamente 14%.
A ingestão de alimentos não altera de maneira clinicamente significativa a absorção do levofloxacino.

As concentrações plasmáticas do levofloxacino após a administração intravenosa são semelhantes e comparáveis, em extensão de exposição (ASC), às obtidas após a administração oral, quando se utilizam doses equivalentes (mg/mg). Portanto, a via oral e a via intravenosa podem ser consideradas intercambiáveis. (Vide gráfico a seguir).

Concentração plasmática média de levofloxacino - O perfil em indivíduos saudáveis após dose única de 500 mg de levofloxacino em comprimidos e solução intravenosa.



A farmacocinética do levofloxacino é linear e previsível após a administração oral de doses únicas e doses múltiplas. As concentrações plasmáticas aumentam proporcionalmente com o aumento das doses únicas orais, na faixa de 250 a 1.000 mg, conforme a seguir:

Dose oral (mg)	Pico da concentração plasmática (mcg/mL)	Área sob a curva (ASC0-∞, mcg.h/mL)
250	2,8	27,2
500	5,1	47,9
750	7,1	82,2
1000	8,9	111,0

O estado de equilíbrio é atingido 48 horas após a administração de 500 mg em regimes de dose única e de duas doses diárias. O pico e o vale da concentração plasmática atingidos após doses múltiplas em regimes de dose única diária oral foram de aproximadamente 5,7 e 0,5 mcg/mL, respectivamente; após doses múltiplas com regime de administração oral de 2 vezes ao dia, esses valores foram de aproximadamente 7,8 e 3,0 mcg/mL, respectivamente. Após doses intravenosas, o pico e o vale da concentração plasmática atingidos após múltiplas doses no regime de dose única diária foram de aproximadamente 6,4 e 0,6 mcg/mL, respectivamente. Após doses múltiplas com regime de administração intravenosa de 2 vezes ao dia, esses valores foram de aproximadamente 7,9 e 2,3 mcg/mL, respectivamente.

Distribuição
O volume médio de distribuição do levofloxacino 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 levofloxacino na pele é rápida e completa. A razão entre biopsia do tecido cutâneo e ASC plasmática é de aproximadamente 2. A razão entre o líquido da bolha e ASC plasmática é de aproximadamente 1. O levofloxacino também penetra rapidamente na porção 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 levofloxacino às proteínas séricas, in vitro, é de aproximadamente 24 a 38% em todas as espécies estudadas, conforme determinado pelo método de diálise de equilíbrio, numa faixa clinicamente relevante de 1 a 10 mcg/mL de concentrações de levofloxacino no soro/plasma; a ligação se faz principalmente com a albumina sérica em humanos. O levofloxacino liga-se às proteínas plasmáticas independentemente da concentração do fármaco.

Metabolismo
O levofloxacino é estereoquimicamente estável no plasma e na urina e não se converte metabolicamente no seu enantiômero, o D-ofloxacino. A biotransformação do levofloxacino é limitada em humanos, 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 que 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 levofloxacino varia aproximadamente 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 levofloxacino 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 levofloxacino, indicando que a secreção de levofloxacino ocorre no túbulo renal proximal. Cristais de levofloxacino não foram encontrados em nenhuma amostra de urina recém coletada em indivíduos recebendo levofloxacino.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Tavok (levofloxacino hemi-hidratado) 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.

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

5. 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 hemi-hidratado. 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 hemi-hidratado 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 hemi-hidratado. 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 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 hemi-hidratado deve ser descontinuado imediatamente se o paciente desenvolver sinais e sintomas de hepatite.

Miastenia grave
O levofloxacino hemi-hidratado 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. Evite o uso de levofloxacino hemi-hidratado em pacientes com histórico conhecido de miastenia grave.

Efeitos no sistema nervoso central
Foram relatadas convulsões, psicoses tóxicas e aumento da pressão intracraniana (incluindo pseudotumor cerebral) em pacientes em tratamento com derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino hemi-hidratado. 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 hemi-hidratado, o fármaco deve ser descontinuado e medidas adequadas devem ser adotadas. Como todas as quinolonas, o levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado, casos muito raros de polineuropatia axonal de nervos sensoriais ou sensomotores, afetando axônios curtos e/ou longos resultando em parestesias, hipoestesias, disestesias e fraqueza. Os sintomas podem ocorrer logo após o início do tratamento e podem ser irreversíveis. O levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado 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 hemi-hidratado, 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 hemi-hidratado. 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 hemi-hidratado 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 significante para a dose de 1500 mg. A relevância clínica destas alterações é desconhecida. O levofloxacino hemi-hidratado deve ser evitado em pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT, pacientes com hipocalemia não tratada e pacientes recebendo agentes antiarrítmicos classe IA (quinidina, procainamida) ou classe III (amiodarona, sotalol).

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 hemi-hidratado. 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 hemi-hidratado 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 hemi-hidratado.

Insuficiência renal
Deve-se ter cuidado ao administrar o levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado 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 hemi-hidratado, 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 hemi-hidratado deve ser interrompido.

Cristalúria
Embora não tenha sido relatada cristalúria nos estudos clínicos realizados com o levofloxacino hemi-hidratado, 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 hemi-hidratado. 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 levofloxacino hemi-hidratado em gestantes. Portanto, levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado, 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 hemi-hidratado 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 hemi-hidratado nessas faixas etárias não é recomendada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.
O levofloxacino hemi-hidratado 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Embora a quelação entre o levofloxacino hemi-hidratado e cátions divalentes seja menos marcante que a observada com outros derivados quinolônicos, a administração concomitante de comprimidos de levofloxacino hemi-hidratado 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 gastrintestinal do levofloxacino hemi-hidratado, 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 hemi-hidratado.

Como no caso de outras quinolonas, a administração concomitante de levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado for coadministrado. Reações adversas, incluindo convulsões, podem ocorrer com ou sem a elevação do nível de teofilina no soro. Nenhum efeito significativo do levofloxacino hemi-hidratado sobre as concentrações plasmáticas, ASC e outros parâmetros de biodisponibilidade da teofilina foram detectados em um estudo clínico envolvendo 14 voluntários sadios. De modo semelhante, nenhum efeito aparente da teofilina sobre biodisponibilidade e absorção do levofloxacino hemi-hidratado foi observado.

A administração concomitante do levofloxacino hemi-hidratado com a digoxina não exige modificação das doses.
Nenhum efeito significativo de levofloxacino hemi-hidratado sobre o pico de concentração plasmática, ASC, e outros parâmetros de biodisponibilidade da digoxina foi detectado em um estudo clínico com pacientes saudáveis. A cinética de absorção e disposição do levofloxacino hemi-hidratado foram similares na presença ou na ausência de digoxina. Portanto, não é necessário ajuste de dose de Tavok (levofloxacino hemi-hidratado) ou de digoxina quando administrados concomitantemente.

A administração concomitante do levofloxacino hemi-hidratado com ciclosporina não requer modificações de doses.
Certos derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino hemi-hidratado, 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 $C_{máx}$ de levofloxacino foi observado em um estudo clínico envolvendo pacientes saudáveis. A ASC e a $t_{1/2}$ de levofloxacino hemi-hidratado foram maiores enquanto que o CL_R foi menor durante o tratamento concomitante de levofloxacino hemi-hidratado com probenecida ou com cimetidina comparado a levofloxacino hemi-hidratado sozinho. Entretanto, estas alterações não justificam ajustes de dose para Tavok (levofloxacino hemi-hidratado) quando probenecida ou cimetidina são coadministrados.

A administração concomitante de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais e com derivados quinolônicos, incluindo o levofloxacino hemi-hidratado, 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 hemi-hidratado 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 hemi-hidratado, quando estiver sendo administrado concomitantemente com a zidovudina. Os efeitos do levofloxacino hemi-hidratado sobre a farmacocinética da zidovudina não foram avaliados.
Algumas quinolonas, incluindo levofloxacino hemi-hidratado, podem produzir resultado falso positivo para opioides em exames de urina realizados em kits de imunoensaio comercialmente disponíveis. Dependendo da situação, pode ser necessário confirmar a presença de opioides com métodos mais específicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C). Proteger da umidade.
O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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 do produto: comprimido revestido oblongo, biconvexo, de cor salmão e com vinco em um dos lados.
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 500 mg, via oral, a cada 24 horas, dependendo da condição a ser tratada.
A administração de 500 mg de levofloxacino hemi-hidratado 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 Tavok (levofloxacino hemi-hidratado).
Este medicamento não deve ser partido 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: Tavok (levofloxacino hemi-hidratado) não deve ser usado em crianças e adolescentes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão apresentadas a seguir. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de levofloxacino hemi-hidratado, com base na avaliação detalhada das informações de eventos adversos disponíveis. Nos casos individuais, a relação de causalidade com o levofloxacino hemi-hidratado não pode ser estabelecida de forma confiável. Além disso, tendo em vista que os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito diferentes, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas observadas nos ensaios clínicos de outro medicamento, e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos
Os dados descritos a seguir refletem a exposição ao levofloxacino hemi-hidratado em 7.537 pacientes em 29 estudos clínicos Fase 3 agrupados. A população estudada tinha idade média de 49,6 anos (74,2% da população era < 65 anos), 50,1% eram homens, 71,0% brancos, 18,8% negros. Os pacientes foram tratados com levofloxacino hemi-hidratado para uma ampla variedade de doenças infecciosas. A duração do tratamento foi normalmente de 3-14 dias, o número médio de dias em tratamento foi de 9,6 dias e o número médio de doses foi de 10,2. Os pacientes receberam doses de levofloxacino hemi-hidratado de 750 mg uma vez ao dia, 250 mg uma vez ao dia ou 500 mg uma ou duas vezes ao dia. A incidência global, o tipo e a distribuição de reações adversas foram semelhantes nos pacientes que receberam doses de levofloxacino hemi-hidratado de 750 mg uma vez ao dia, 250 mg uma vez por dia e 500 mg uma ou duas vezes ao dia.

As reações adversas ocorridas em ≥ 1% dos pacientes tratados com o levofloxacino hemi-hidratado e reações adversas incomuns ocorridas em 0,1 a < 1% dos pacientes tratados com o levofloxacino hemi-hidratado são apresentadas nas Tabelas 1 e 2 a seguir.

Tabela 1. Reações adversas comuns (≥ 1%) relatadas em estudos clínicos com levofloxacino hemi-hidratado.

Classe de Sistema/Órgão	Reações Adversas	% (n=7.537)
Infecções	monilíase	1
Distúrbios Psiquiátricos	insônia[a]	4
Distúrbios do Sistema Nervoso	cefaleia tontura	6 3
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	dispneia	1
Distúrbios Gastrintestinais	náusea diarreia	7 5

	constipação dor abdominal vômitos dispepsia	3 2 2 2
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	erupção cutânea prurido	2 1
Distúrbios do Sistema Reprodutor e das Mamas	vaginite	1[b]
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração	edema reação no local da administração dor torácica	1 1 1
[a]n = 7.274 [b]n=3.758 (mulheres)		

Tabela 2. Reações adversas incomuns (0,1 a 1%) relatadas em estudos clínicos com levofloxacino hemi-hidratado.

Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa
Infecções	monilíase genital
Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático	anemia trombocitopenia granulocitopenia
Distúrbios do Sistema Imunológico	reação alérgica
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	hiperglicemia hipoglicemia hipercalemia
Distúrbios Psiquiátricos	ansiedade agitação confusão depressão alucinações pesadelos[a] distúrbios do sono[a] anorexia sonhos anormais[a]
Distúrbios do Sistema Nervoso	tremores convulsões parestesia vertigem hipertonia hipercinesias marcha anormal sonolência síncope
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino	epistaxe
Distúrbios Cardíacos	parada cardíaca palpitação taquicardia ventricular arritmia ventricular
Distúrbios Vasculares	flebite
Distúrbios Gastrintestinais	gastrite estomatite pancreatite esofagite gastroenterite glossite colite pseudomembranosa por

	C. difficile
Distúrbios Hepatobiliares	função hepática anormal enzimas hepáticas aumentadas fosfatase alcalina aumentada
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	urticária
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	tendinite artralgia mialgia dor esquelética
Distúrbios Renais e Urinários	função renal anormal insuficiência renal aguda

[a]n = 7.274

Dados pediátricos
Em um grupo de 1.534 pacientes pediátricos (6 meses a 16 anos de idade) tratados com o levofloxacino hemi-hidratado para infecções respiratórias, crianças de 6 meses a 5 anos receberam 10 mg/kg de levofloxacino hemi-hidratado duas vezes ao dia por aproximadamente 10 dias e as crianças com mais de 5 anos receberam 10 mg/kg a um máximo de 500 mg de levofloxacino hemi-hidratado uma vez ao dia por aproximadamente 10 dias. O perfil de reações adversas foi semelhante ao relatado em pacientes adultos, exceto por vômito e diarreia, que foram relatados mais frequentemente em crianças do que em pacientes adultos. Entretanto, a frequência de vômitos e diarreia foi semelhante entre as crianças tratadas com o levofloxacino hemi-hidratado e as tratadas com o antibiótico comparador não fluoroquinolona.
Um subgrupo de 1.340 dessas crianças tratadas com o levofloxacino hemi-hidratado por aproximadamente 10 dias foi incluído em um estudo prospectivo de vigilância a longo prazo para avaliar a incidência de distúrbios musculoesqueléticos definidos pelo protocolo (artralgia, artrite, tendinopatia, anormalidade na marcha) durante 60 dias e 1 ano após a primeira dose do levofloxacino hemi-hidratado.

Durante o período de 60 dias após a primeira dose, a incidência de distúrbios musculoesqueléticos definidos pelo protocolo foi maior nas crianças tratadas com o levofloxacino hemi-hidratado do que nas tratadas com o antibiótico comparador não fluoroquinolona [2,1% vs. 0,9%, respectivamente (p=0,038)]. Em 22/28 (78%) dessas crianças, distúrbios relatados foram caracterizados como artralgia. Uma observação semelhante foi feita durante o período de 1 ano, com incidência maior de distúrbios musculoesqueléticos definidos pelo protocolo nas crianças tratadas com o levofloxacino hemi-hidratado do que nas tratadas com o antibiótico comparador não fluoroquinolona [3,4% vs. 1,8%, respectivamente (p=0,025)]. A maioria desses distúrbios que ocorreu nas crianças tratadas com o levofloxacino hemi-hidratado foi leve e resolveu em 7 dias. Os distúrbios foram moderados em 8 crianças e leves em 35 (76%).

Dados de pós-comercialização
Reações adversas provenientes de relatos espontâneos durante a experiência pós-comercialização mundial com levofloxacino hemi-hidratado segundo o critério de inclusão, estão apresentadas a seguir.
As reações adversas são classificadas por frequência usando a seguinte convenção:

Muito comum ≥ 1/10
Comum ≥ 1/100 e <1/10
Incomum ≥ 1 / 1.000 e <1/100
Raro ≥ 1 / 10.000 e <1 / 1.000
Muito raro <1 / 10.000, incluindo relatórios isolados.
Desconhecido Não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis.

As frequências a seguir refletem as taxas relatadas de reações adversas a partir de relatos espontâneos e não representam estimativas mais precisas da incidência que pode ser obtida em estudos clínicos e epidemiológicos.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica; erupções provocadas por medicamentos; pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA); eritema multiforme; vasculite leucocitoclástica e reação de fotossensibilidade.
- Distúrbios do tecido musculoesquelético e conectivo: rabdomiólise, ruptura do tendão, dano muscular incluindo ruptura.
- Distúrbios vasculares: vasodilatação.
- Distúrbios do sistema nervoso: anosmia, ageusia, parosmia, disgesia, neuropatia periférica (pode ser irreversível), casos isolados de encefalopatia, eletroencefalograma anormal, exacerbação de miastenia grave, disfonia, pseudotumor cerebral.
- Distúrbios ópticos: uveíte, distúrbios visuais incluindo diplopia, redução da acuidade visual, visão turva e escotoma.

- Distúrbios da audição e labirinto: hipoacusia, tinido.
- Distúrbios psiquiátricos: psicose, paranoia, relatos isolados de ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio consumado.
- Distúrbios hepáticos e biliares: insuficiência hepática (incluindo casos fatais), hepatite e icterícia.
- Distúrbios cardíacos: taquicardia, relatos isolados de "Torsades de Pointes" e prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: relatos isolados de pneumonite alérgica.
- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: pancitopenia, anemia aplásica, leucopenia, anemia hemolítica e eosinofilia.
- Distúrbios renais e urinários: nefrite intersticial.
- Distúrbios do sistema imune: reação de hipersensibilidade às vezes fatal, incluindo reação anafilactóide e anafilática; choque anafilático; edema angioneurótico e doença do soro.
- Distúrbios gerais: falência múltipla de órgãos, febre.
- Laboratoriais: aumento do tempo de protrombina, prolongamento da taxa internacional normalizada e aumento das enzimas musculares.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Na eventualidade de ingestão de dose excessiva de Tavok (levofloxacino hemi-hidratado) 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 e deverão ser tomadas as medidas de hidratação adequadas. O levofloxacino hemi-hidratado não é removido de maneira eficiente através de hemodiálise ou diálise peritoneal.

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1420
Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 13/07/2023.

Fabricado e Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, Km 35,6
Itapevi - SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

Central de Relacionamento
0800-703-1550
www.momentafarma.com.br - central@momentafarma.com.br

Papel reciclável

Histórico de alterações da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens da bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
07/06/2022	4262583/22-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	Comprimido revestido 500mg
-	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 500mg

momenta
Juntos pela sua saúde

Tavok
(levofloxacino hemi-hidratado)

Bula para profissional de saúde
Comprimido revestido
750 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tavok
levofloxacino hemi-hidratado

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

USO ORAL
Comprimido revestido
USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
Embalagem com 5 ou 7 comprimidos revestidos.

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

Excipientes: lactose, povidona, amidoglicolato de sódio, croscarmelose sódica, dióxido de silício, talco, estearilfumarato de sódio, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, copovidona, dióxido de titânio, caulim, laurilsulfato de sódio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. INDICAÇÕES
Tavok (levofloxacino hemi-hidratado) 750 mg é indicado para o tratamento de pacientes com função renal normal acometidos pelas afecções abaixo, quando causadas por cepas susceptíveis dos seguintes patógenos:

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

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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Dados de segurança pré-clínica
Toxicidade aguda
Os valores da dose letal média (DL 50) obtidos em camundongos e ratos após administração oral de levofloxacino hemi-hidratado foram de 1500-2000 mg/kg. A administração de 500 mg/kg, por via oral em macacos induziram poucos efeitos além de vômito.

Toxicidade em doses repetidas
Foram conduzidos estudos com gavagem em ratos e macacos com duração de um e seis meses. As doses foram de 50, 200, 800 mg/kg/dia e 20,80,320 mg/kg/dia durante 1 e 6 meses em ratos e 10,30,100 mg/kg/dia e 10,25,62,5 mg/kg/dia durante 1 e 6 meses em macacos.
Os sinais de reações ao tratamento foram discretos em ratos, com efeitos leves principalmente na dose de 200 mg/kg/dia ou mais, com discreta redução no consumo de alimentos e alteração leve dos parâmetros hematológicos e bioquímicos. Foi concluído nesse estudo que o NOEL (Nível de Efeito Adverso Não Observado) foi de 200 e 20 mg/kg/dia após 1 e 6 meses, respectivamente.
A toxicidade após dose oral em macacos foi mínima com redução no peso corpóreo de 100 mg/kg/dia concomitante com salivação, diarreia e diminuição do pH urinário em alguns animais nesta dose. Não foi observada toxicidade no estudo de 6 meses. Os NOELS foram definidos como sendo 30 e 62,5 mg/kg/dia após 1 e 6 meses, respectivamente.
No estudo de seis meses, o NOEL foi definido como sendo 20 e 62,5 mg/kg/dia em ratos e macacos, respectivamente.

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

Genotoxicidade
Na ausência de ativação metabólica, o levofloxacino hemi-hidratado 750 mg 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 i*n vivo* (micronúcleos, alteração de cromátides irmãs, síntese de DNA não programada e testes letais dominantes) não mostraram qualquer potencial genotóxico.

Teratogenicidade
O levofloxacino hemi-hidratado 750 mg não foi teratogênico em ratos, em doses orais tão altas quanto 810 mg/kg/dia. Nenhuma teratogenicidade foi observada em coelhos em dose oral de 50 mg/kg/dia.

Toxicidade reprodutiva
O levofloxacino hemi-hidratado 750 mg não causou dano na fertilidade ou no desenvolvimento reprodutivo em ratos com doses orais tão altas quanto 360 mg/kg/dia. O levofloxacino hemi-hidratado 750 mg hidratado não apresentou efeito na fertilidade, e seu único efeito no feto foi a maturação retardada como resultado de toxicidade materna.

Fototoxicidade
Estudos em ratos após administração oral mostraram que o levofloxacino hemi-hidratado 750 mgapresenta atividade fototóxica apenas em doses muito elevadas. O levofloxacino hemi-hidratado 750 mgnão demonstrou qualquer potencial genotóxico nos ensaios de fotomutagenicidade e reduziu o potencial de desenvolvimento de tumor nos ensaios de fotocarcinogenicidade.

Toxicidade nas articulações
Em comum com outras fluorquinolonas, o levofloxacino hemi-hidratado 750 mgmostrou efeito na cartilagem (vesículas e cavidades) em ratos e cães. Estes efeitos foram mais característicos em animais jovens.

Estudos Clínicos
A eficácia de levofloxacino hemi-hidratado oral/venoso 750 mg 1x/dia por 5 dias em adultos com PAC, SAB, ITU complicada e PA foi avaliada em alguns estudos publicados, originados a partir de protocolos de não inferioridade randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, comparativos conduzidos nos EUA. Os desfechos primários destes estudos foram a taxa de sucesso clínico (proporção de pacientes que apresentaram melhora ou cura) 7-14 dias após o fim do tratamento [7] ou entre os dias 17-24 do estudo [8], ou a taxa de erradicação microbiológica entre os dias 15-22 do estudo [9-10]. Os detalhes das populações analisadas nos diferentes estudos estão mostrados nas tabelas 1 e 2. As definições de resposta clínica e microbiológica variaram entre os estudos. Cura clínica foi definida como a resolução de sintomas e sinais clínicos, sem a necessidade de tratamento antimicrobiano adicional. Melhora clínica foi caracterizada uma redução significativa de sinais e sintomas, mas sem resolução completa, ainda que não houvesse necessidade de tratamento antimicrobiano adicional. Falha clínica ocorreu na ausência de resposta a terapia (ou resposta incompleta), e a necessidade de tratamento antimicrobiano adicional. As respostas microbiológicas foram determinadas em culturas de espécimes respiratórios ou sanguíneos e incluíram a erradicação (todos os patógenos identificados em amostras na entrada do estudo foram erradicados), persistência (pelo menos um patógeno identificado na entrada do estudo persistiu) ou desconhecida (incluindo os que perderam seguimento) [7,8-10]. Em pacientes portadores de ITU complicada ou PA, a erradicação foi baseada na redução de patógenos para $\leq 10^4$ 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 hemi-hidratado (LEV) venoso/oral 750 mg uma vez dia[a] (1x) por 5 dias versus LEV 500 mg (1x) por 10 dias em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) ou sinusite aguda bacteriana (SAB). Dados de estudos prospectivos de não inferioridade, randomizados, duplo-cegos e multicêntricos [7, 8] e de sub-análises retrospectivas de PAC [11-13]. Adaptado da referência [1].

Estudos	Tratamento dose (1x) / mg (duração/dias)	Resposta Clinica % (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 de levofloxacino hemi-hidratado 750 mg1x/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 hemi-hidratado venoso/oral (LEV) 750 mg uma vez dia (1x) por 5 dias versus ciprofloxacino (CIP) 400 mg venoso/500 mg oral duas vezes/dia (2x) por 10 dias em pacientes (pctes) com infecção do trato urinário complicada (ITUc) ou pielonefrite aguda (PA). Dados de estudo prospectivo de não inferioridade, randomizado, duplo-cego e multicêntrico [9] e de analise 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)	
Pcts 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)	
Pcts 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 co-primário): 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 hemi-hidratado 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 co-primário): intenção de tratar modificado de pacientes que não perderam o seguimento, tinham dados de avaliação após o tratamento e seguiram o protocolo de estudo.

As conclusões destes estudos são:

1. O levofloxacino hemi-hidratado 750 mguma 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 hemi-hidratado 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 hemi-hidratado 750 mguma vez ao dia por 5 dias foi tão efetiva quanto o ciprofloxacino 400 ou 500 mg duas vezes ao dia por 10 dias no tratamento de adultos com ITU complicada ou PA (Tabela 2).

A utilização de tratamento antimicrobiano para exacerbações de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) está indicada em várias diretrizes nacionais e internacionais [15], em particular nos pacientes que se apresentam clinicamente como portadores de bronquite crônica. Estudo randomizado, cego, de grupos paralelos realizado em portadores de exacerbação de bronquite crônica, comparou dois esquemas distintos em portadores de bronquite crônica não complicada (VEF1 ≥ 50% previsto e < 4 exacerbações/ano) e bronquite crônica complicada (VEF1≤ 50% previsto ou entre 50 e 65% + presença co-morbidades ≥ 4 exacerbações/ano). O primeiro grupo de pacientes recebeu levofloxacino hemi-hidratado 750 mg via oral, uma vez ao dia por 3 dias ou azitromicina 500mg/dia no primeiro dia seguido de 250mg/dia entre o dia 2 e 5 do tratamento. No segundo grupo de pacientes (exacerbação por bronquite crônica complicada) os pacientes receberam levofloxacino hemi-hidratado 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 a condição basal) foi similar na comparação levofloxacino hemi-hidratado/azitromicina (93,0 versus 90,1%, respectivamente) e levofloxacino hemi-hidratado/amoxi-clavulanato (79,2 versus 81,7%, respectivamente). Para pacientes que realizaram avaliação microbiológica, a resposta clínica com levofloxacino hemi-hidratado por 3 dias foi superior que azitromicina por 5 dias (96,3 *versus* 87,4%, respectivamente), e similar na comparação entre levofloxacino hemi-hidratado por 5 dias em relação a amoxacilina-clavulanato por 10 dias nos portadores de bronquite crônica complicada (81,4 *versus* 80,9%, respectivamente). A erradicação microbiológica foi superior com levofloxacino hemi-hidratado por 3 dias comparada a azitromicina por 5 dias (93,8 versus 82,8%, respectivamente), e similar na comparação levofloxacino hemi-hidratado 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 microorganismos Gram-negativos e 5% Gram-positivos. A suscetibilidade geral dos patógenos à levofloxacino hemi-hidratado 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 as diferentes gravidades de exacerbação de bronquite crônica.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O levofloxacino hemi-hidratado 750mg é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro, para administração oral ou infusão intravenosa. Quimicamente, o levofloxacino hemi-hidratado é o isômero levógiro (isômero-L) do racemato ofloxacina, um agente antibacteriano quinolônico. A atividade antibacteriana da ofloxacina deve-se basicamente ao isômero-L. O mecanismo de ação do levofloxacino hemi-hidratado e de outros antibacterianos quinolônicos envolve a inibição da DNA-girase (topoisomerase bacteriana II), uma enzima necessária à replicação, transcrição, restauração e recombinação do DNA. Nesse sentido, o isômero-L produz mais ligações de hidrogênio e, portanto, complexos mais estáveis com a DNA-girase do que o isômero-D. Microbiologicamente, isso se traduz numa atividade antibacteriana 25 a 40 vezes maior para o isômero-L, o levofloxacino hemi-hidratado, do que para o isômero-D. Os derivados quinolônicos inibem rápida e especificamente a síntese do DNA bacteriano.

Microbiologia

O levofloxacino hemi-hidratado 750 mgapresenta atividade in vitro contra um amplo espectro de bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positivas e gram-negativas.

A atividade bactericida do levofloxacino hemi-hidratado 750 mgé rápida e frequentemente ocorre em níveis próximos da Concentração Inibitória Mínima (CIM).

O levofloxacino hemi-hidratado 750 mgexibe atividade in vitro contra a maioria das cepas dos microrganismos citados a seguir:

• **Aeróbios Gram-negativo**

*Acitnetobacter baumannii**

*Citrobacter freudii**

Eikenella corrodens

Enterobacter aerogenes

Enterobacter agglomerans

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Haemophilus influenzae ampi-S/R*

*Haemophilus para-influenzae**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

Moraxella catarrhalis b+/ b-

*Morganella morganii**

Pasteurella multocida

*Proteus mirabilis**

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

*Pseudomonas aeruginosa**

*Serratia marcescens**

• **Microrganismos com suscetibilidade intermediária**
Aeróbios Gram-positivos:
Staphylococcus haemolyticus methi – R
Aeróbios Gram-negativos:
Burkholderia cepacia
Anaeróbios: *Bacteroides ovatus*
Bacteroides thetaiotamicron
Bacteroides vulgatus e *Clostridium difficile*.

• **Microrganismos resistentes**
Aeróbios Gram-positivos:
Staphylococcus aureus methi – R
* A eficácia clínica foi comprovada através de estudos clínicos.

• **Aeróbios Gram-positivos**
*Enterococcus faecalis**
Staphylococcus aureus methi-S
Staphylococcus haemolyticus methi-S
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus, grupo C e G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae peni-l/S/R*
*Streptococcus pyogenes**

• **Anaeróbios**
Bacteroides fragilis
Clostridium perfingens
Peptostreptococcus

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

* A eficácia clínica foi comprovada através de estudos clínicos.

O levofloxacino hemi-hidratado 750 mgé ativo contra as cepas produtoras de *beta*-lactamase dos microorganismos listados anteriormente. O levofloxacino hemi-hidratado 750 mgnão é ativo contra o *Treponema pallidum*.
Resistência ao levofloxacino hemi-hidratado 750 mgdevido à mutação espontânea in vitro é um fenômeno muito raro. Embora tenha sido observada resistência cruzada entre levofloxacino hemi-hidratado e outras fluorquinolonas, alguns microrganismos resistentes a outras quinolonas, como o ofloxacino, podem ser sensíveis ao levofloxacino hemi-hidratado. Na falta de um teste de sensibilidade ao levofloxacino hemi-hidratado, a sensibilidade do microrganismo ao ofloxacino pode ser utilizada para predizer a sensibilidade ao levofloxacino hemi-hidratado. Contudo, embora microrganismos sensíveis ao ofloxacino possam ser considerados sensíveis ao levofloxacino hemi-hidratado, o contrário nem sempre é verdadeiro.

Propriedades farmacocinéticas

O levofloxacino hemi-hidratado 750 mgé rápido e quase completamente absorvido após a administração oral. O pico de concentração plasmática é obtido uma a duas horas após a ingestão. A biodisponibilidade absoluta de uma dose oral de 500 mg de levofloxacino hemi-hidratado é de aproximadamente 99%. A ingestão de alimentos não altera de maneira clinicamente significativa a absorção do levofloxacino hemi-hidratado.

A atividade do levofloxacino hemi-hidratado depende de sua concentração, e o preditor mais utilizado para medir sua eficácia clinica e microbiológica é a relação entre a área sob a curva de tempo da concentração plasmática (ASC) dividida pela concentração inibitória mínina (MIC). Uma razão ASC/MIC maior que 30 é utilizada em alguns estudos para prever a atividade *in vivo*, particularmente contra o pneumococo, mas uma razão mais elevada (>100) parece indicar um efeito bactericida, reduzindo o potencial de ocorrer mutação bacteriana. Em análises farmacodinâmicas simuladas com levofloxacino hemi-hidratado 750 mg, a probabilidade de uma relação ASC/MIC ≥ 30 ser obtida no plasma foi ≥ 97%.[(1)]

Após a administração oral, o levofloxacino hemi-hidratado é rapidamente absorvido e concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 1 a 2 horas.

As concentrações plasmáticas do levofloxacino hemi-hidratado após a administração intravenosa são semelhantes e comparáveis, em extensão (ASC), às obtidas após a administração oral, quando se utilizam doses equivalentes (mg/mg). Portanto, a via oral e a via intravenosa podem ser consideradas intercambiáveis. A farmacocinética do levofloxacino hemi-hidratado é linear e previsível após a administração de doses únicas e doses múltiplas de 50 a 600 mg. As concentrações plasmáticas aumentam proporcionalmente com o aumento das doses orais, numa faixa de 250 a 1.000 mg. O estado de equilíbrio é atingido em período de 3 dias.

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

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

O levofloxacino hemi-hidratado 750 mgpossui baixa penetração no fluído cérebro-espinhal.

A penetração do levofloxacino hemi-hidratado na bile é rápida e completa. O levofloxacino hemi-hidratado também penetra rapidamente no tecido ósseo, tanto na cabeça do fêmur quanto na sua parte distal. Os picos de concentração tissular variam de 2,4 a 15 mcg/g e são obtidos cerca de 2 a 3 horas após a administração oral. A ligação do levofloxacino hemi-hidratado às proteínas séricas, é de aproximadamente 30 a 40%.

O levofloxacino hemi-hidratado 750 mgé esterioquimicamente estável no plasma e na urina e não se converte metabolicamente no seu enantiômero, a D-ofloxacina. A biotransformação do levofloxacino hemi-hidratado é limitada, uma vez que a droga é basicamente excretada inalterada na urina. Após a administração oral, aproximadamente 87% da dose administrada é recuperada inalterada na urina, num período de 48 horas, enquanto que menos de 4% da dose é recuperada nas fezes, num período de 72 horas. As concentrações urinárias médias, 8 - 12 horas após a administração de uma dose oral única de 150 mg, 300 mg ou 500 mg de levofloxacino hemi-hidratado foram 44 mg/L, 91 mg/L e 200 mg/L, respectivamente. Menos de 5% da dose administrada é recuperada na urina como desmetil e N-óxido metabólitos, os únicos metabólitos identificados no homem. Estes metabólitos não apresentam atividade farmacológica relevante.

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O levofloxacino hemi-hidratado 750 mgnão deve ser utilizado em:
- pacientes com hipersensibilidade ao levofloxacino hemi-hidratado, a outras quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto;
- pacientes com epilepsia;
- pacientes com história de problemas no tendão relacionadas à administração de fluorquinolona;
- crianças ou adolescentes;
- durante a gravidez e
- mulheres lactantes.

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

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: categoria C.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes predispostos à convulsão

Como com qualquer outra quinolona, o levofloxacino hemi-hidratado 750 mgdeve ser utilizado com extrema cautela em pacientes predispostos à convulsão.
Estes pacientes podem estar com lesão pré-existente do sistema nervoso central, ou em tratamento concomitante com fenbufeno e anti-inflamatórios não esteroidais similares ou com fármacos que diminuem o limiar da convulsão cerebral, como a teofilina (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Colite pseudomembranosa

A ocorrência de diarreia, particularmente grave, persistente e/ou com sangue, durante ou após o tratamento com levofloxacino hemi-hidratado 750 mgpode ser indicativa de colite pseudomembranosa devido a *Clostridium dificile*. Na suspeita de colite pseudomembranosa, a administração de levofloxacino hemi-hidratado deve ser interrompida imediatamente.
O tratamento com antibiótico específico apropriado deve ser iniciado imediatamente (por exemplo: vancomicina oral, teicoplanina oral ou metronidazol). Produtos que inibem o peristaltismo são contraindicados nesta situação.

Tendinite

A tendinite, raramente observada com quinolonas, pode ocasionalmente levar a ruptura envolvendo particularmente o tendão de Aquiles. Este efeito indesejado pode ocorrer nas 48 horas do início do tratamento e pode ser bilateral. Os pacientes idosos estão mais predispostos à tendinite. O risco de ruptura de tendão pode ficar aumentado na administração concomitante de corticosteroides. Na suspeita de tendinite, o tratamento com levofloxacino hemi-hidratado deve ser interrompido imediatamente e trocado para antibiótico de classe diferente das fluoroquinolonas, a fim de que o tratamento do paciente seja finalizado
O tratamento apropriado (por exemplo: imobilização) deve ser iniciado no tendão afetado.

Gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Categoria de risco na gravidez: categoria C

Estudos de reprodução em animais não levantaram qualquer preocupação específica. Entretanto, esta contraindicação é baseada na ausência de dados humanos e devido ao risco de danos em estudos experimentais utilizando fluorquinolonas, incluindo o levofloxacino hemi-hidratado, nas cartilagens de organismos em crescimento.

Lactação

O levofloxacino hemi-hidratado não deve ser utilizado por mulheres lactantes. Na ausência de dados humanos e devido ao risco de danos demonstrado em estudos experimentais, causados por fluorquinolonas, incluindo o levofloxacino hemi-hidratado, nas cartilagens de organismos em crescimento, esta atitude restritiva é justificada. (Ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA – “Dados de segurança pré-clínica” e item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Precauções

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

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

Restrições a grupos de risco

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

Pacientes com insuficiência renal
A dose de levofloxacino hemi-hidratado 750 mgdeve ser ajustada nos pacientes com insuficiência renal, uma vez que o levofloxacino hemi-hidratado é excretado principalmente pelos rins.

Prevenção da fotossensibilização
Embora a fotossensibilização seja muito rara com levofloxacino hemi-hidratado, 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 levofloxacino hemi-hidratado 750 mg, especialmente se prolongado, pode resultar em um crescimento excessivo de organismos não suscetíveis. Avaliações repetidas das condições dos pacientes são essenciais. Devem ser tomadas medidas apropriadas, caso ocorra superinfecção durante o tratamento.

Prolongamento do Intervalo QT
Foram relatados casos muito raros de prolongamento do intervalo QT em pacientes utilizando fluorquinolonas, incluindo levofloxacino hemi-hidratado 750 mg. Deve-se ter precaução quando do uso de fluorquinolonas, incluindo levofloxacino hemi-hidratado, 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). (Ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES "Pacientes Idosos"; item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS; item 9. REAÇÕES ADVERSAS E item 10. SUPERDOSE).

Pacientes com deficiência na enzima glicose-6-fosfato desidrogenase
Pacientes com defeito latente ou atual na atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase podem estar predispostos a reações hemolíticas quando tratados com agentes antibacterianos quinolônicos, e isto tem que ser levado em consideração quando da utilização do levofloxacino hemi-hidratado 750 mg.

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

Foi relatada neuropatia periférica sensorial ou sensorimotora, a qual pode ser de início rápido, em pacientes recebendo fluorquinolonas, incluindo levofloxacino hemi-hidratado 750 mg.
Caso o paciente apresente sintomas de neuropatia, levofloxacino hemi-hidratado deve ser suspenso, isso minimizará o possível risco de desenvolvimento de uma condição irreversível.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Algumas reações adversas (por exemplo: tontura/vertigem, sonolência, distúrbios visuais) podem prejudicar a habilidade dos pacientes em se concentrar e reagir; portanto, podem constituir um risco em situações onde essas habilidades são de extrema importância (por exemplo: dirigir veículos ou operar máquinas).

Abuso e dependência
Provavelmente, não há risco de ocorrência de abuso ou dependência com o uso de levofloxacino hemi-hidratado.

Risco de uso por via de administração não recomendada
Não há estudos dos efeitos de levofloxacino hemi-hidratado 750 mgadministrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecção da aorta após a ingestão de fluoroquinolonas, particularmente na população idosa. Portanto, as fluoroquinolonas devem ser usadas apenas após avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em pacientes com história familiar positiva de aneurisma, ou em pacientes diagnosticados com aneurisma aórtico 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. [23, 24]

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 levofloxacino hemi-hidratado 750 mgcomprimidos com alimentos. Levofloxacino hemi-hidratado comprimidos pode, portanto, ser administrado concomitante a alimentos (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - “Propriedades farmacocinéticas”).

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

Sucralfato
A biodisponibilidade de levofloxacino hemi-hidratado 750 mgcomprimidos é significativamente reduzida na administração concomitante com sucralfato. Caso o paciente esteja recebendo sucralfato e levofloxacino hemi-hidratados comprimidos, é recomendável administrar o sucralfato 2 horas após a administração de levofloxacino hemi-hidratado comprimidos.

Teofilina, fenbufeno ou anti-inflamatórios não esteroidais similares
Nos estudos clínicos, não houve interação farmacocinética com levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado foram cerca de 13% mais altas na presença de fenbufeno do que quando administrados separadamente.

Probenecida e cimetidina
Deve-se ter cautela na administração concomitante de levofloxacino hemi-hidratado 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 hemi-hidratado 750 mg. O *clearance* renal do levofloxacino hemi-hidratado foi reduzido pela cimetidina (24%) e probenecida (34%). Isto ocorre porque ambas as drogas são capazes de bloquear a secreção tubular renal de levofloxacino hemi-hidratado. 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 hemi-hidratado. 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 hemi-hidratado 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 hemi-hidratado, como outras fluorquinolonas, 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). (Ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – "Prolongamento do Intervalo QT").

Outros
Foram conduzidos estudos clínicos farmacológicos para investigar possíveis interações farmacocinéticas entre levofloxacino hemi-hidratado e algumas drogas comumente prescritas. A farmacocinética do levofloxacino hemi-hidratado não foi afetada em qualquer proporção clinicamente significante quando esta foi administrada concomitantemente às seguintes drogas: carbonato de cálcio, digoxina, glibenclamida, ranitidina e varfarina.

Testes laboratoriais
O levofloxacino hemi-hidratado 750 mgpode inibir o crescimento do microrganismo *Mycobacterium tuberculosis* e, portanto, pode fornecer resultados falso-negativos nos diagnósticos bacteriológicos da tuberculose.
Em pacientes tratados com levofloxacino hemi-hidratado, 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
O Tavok (levofloxacino hemi-hidratado) 750 mg deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15º e 30º C). Proteger da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
O produto apresenta-se como comprimido revestido, oblongo, biconvexo, rosa e sem vinco.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Adultos:
A posologia recomendada é de 1 comprimido uma vez ao dia de acordo com a indicação médica:

1) Sinusite aguda bacteriana (SAB): 1 comprimido uma vez ao dia por 5 dias;
2) Pneumonia adquirida na comunidade (PAC): 1 comprimido uma vez ao dia por 5 dias;
3) Infecções do trato urinário (ITU) complicadas: 1 comprimido uma vez ao dia por 5 dias;
4) Pielonefrite aguda (PA): 1 comprimido uma vez ao dia por 5 dias.

Nos pacientes com função renal comprometida (*clearance* de creatinina <50mL/min), o ajuste da posologia é necessária para evitar o acúmulo de Tavok (levofloxacino hemi-hidratado) 750 mg devido à diminuição da depuração.

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As informações fornecidas abaixo estão baseadas nos dados de estudos clínicos, em 5244 pacientes tratados com levofloxacino hemi-hidratado 750 mg e em extensa experiência pós-comercialização internacional desta molécula nesta concentração. De acordo com as recomendações da CIOMS, têm-se utilizado os seguintes índices de frequência:

Muito Comum: Acima de 10%
Comum: de 1% a 10%
Incomum: de 0,1% a 1%
Raro: de 0,01% a 0,1%
Muito raro: menos que 0,01%
Casos isolados

- Reações anafiláticas/anafilactóides, reações cutâneas
Comum: *rash*, prurido.
Incomum: erupção cutânea, flebite, reação de hipersensibilidade.
Raro: urticária, broncospasmo/dispneia, necrólise epidermal tóxica (Síndrome de Lyell).
Muito raro: angioedema, hipotensão, fotossensibilização.
Casos Isolados: erupções bolhosas graves como Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme exsudativo, fototoxicidade, choque anafilático /anafilactóide.
Algumas vezes, as reações anafiláticas/anafilactóides e muco-cutâneas podem ocorrer mesmo após a primeira dose.

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

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

- Cardiovascular
Comum: dor torácica, edema.
Incomum: arritmia ventricular, taquicardia ventricular, parada cardíaca.
Raro: taquicardia, hipotensão, vasculite.
Muito raro: choque (anafilático/anafilactóide).
Casos isolados: *Torsaide de pointes*, prolongamento do intervalo QT. (Ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – "Advertências - Prolongamento do Intervalo QT**"**).

- Musculoesquelética
Incomum: alterações na marcha, artralgia, artrite, artropatia, mialgia, tendinite.

Muito raro: fraqueza muscular.
Casos isolados: rabdomiólise, lesões musculares, exacerbação de miastenia gravis, ruptura do tendão (por exemplo: tendão de Aquiles).

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

- Distúrbios Hematológicos

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

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

- Outros efeitos indesejáveis possivelmente relacionados à classe das fluorquinolonas
Muito raro: sintomas extrapiramidais e outras alterações na coordenação muscular, vasculite de hipersensibilidade e crises de porfiria em pacientes com porfiria

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

10. SUPERDOSE
De acordo com estudos de toxicidade em animais, os sinais mais importantes após a ocorrência de superdose oral aguda com levofloxacino hemi-hidratado 750 mg são: sintomas no Sistema Nervoso Central como confusão, vertigens, alterações de consciência e convulsões. Podem ocorrer reações gastrintestinais como náuseas e erosões da mucosa.
Em estudos de farmacologia clínica realizados com superdoses foram observados aumento do intervalo QT.

Tratamento
Em caso de superdose, o paciente deve ser observado cuidadosamente (incluindo monitorização do ECG) e tratamento sintomático deve ser implementado.
Se ocorrer superdose aguda, deve-se considerar também a lavagem gástrica e podem-se utilizar antiácidos para a proteção da mucosa gástrica.
A hemodiálise, incluindo diálise peritoneal e CAPD (diálise peritoneal ambulatorial contínua) não são efetivas em remover o levofloxacino hemi-hidratado do corpo. Não existe antídoto específico.

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson VR, Perry CM. Levofloxacin. A Review of its use as a High-Dose, Short-Course Treatment for Bacterial Infection. Drugs 2008; 68: 535-565.
2. Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. Drugs 2003; 63: 2769-802.
3. File Jr TM. New insights in the treatment by levofloxacin. Chemotherapy 2004; 50 Suppl. 1: 22-8.
4. Wargo KA, Wargo NA, Eiland III EH. Maximizing pharmacodynamics with high-dose levofloxacin. Hosp Pharm 2005; 40: 777-87.
5. Segreti J, House HR, Siegel RE. Principles of antibiotic treatment of community acquired pneumonia in the outpatient setting. Am J Med 2005; 118: 21-8S.
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto, Bartlett JG, et al. Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumoniain Adults. Clinical Infectious Diseases 2007; 44:S27–72.
7. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm [published erratum appears in Clin Infect Dis 2003; 37: 1147]. Clin Infect Dis 2003; 37: 752-60.
8. Poole M, Anon J, Paglia M, et al. A trial of high-dose, short course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 134: 10-7.
9. Peterson J, Kaul S, Khashab M, et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750mg once-daily for 5 days with ciprofloxacin 400/500mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Urology 2008; 71: 17-22.
10. Klausner HA, Brown P, Peterson J, et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. Curr Med Res Opin 2007; 22: 2637-45.

11. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. Efficacy of 750-mg 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. Curr Med Res Opin 2004; 20: 555-63.
12. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, et al. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized fine risk class III/IV community-acquired pneumonia patients. Respir Med 2006; 100: 2129-36.
13. Shorr AF, Zadeikis N, Xiang JX, et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥65 years with community-acquired pneumonia. Clin Ther 2005; 27: 1251-9.
14. File Jr TM, Milkovich G, Tennenberg AM, et al. Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment community-acquired pneumonia. Curr Med Res Opin 2004; 20: 1473-81.
15. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Uptodate 2008. www.goldcopd.com. Acessado em setembro 2009.
16. Martinez FJ, Grossman FR, Zadeikis N, et al. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg. Eur Respir J 2005; 25: 1001–1010.
17. Grossman RF, Ambrusz ME, Fisher AC, et al. Levofloxacin 750 mg QD for five days versus amoxicillin/clavulanate 875 mg/125 mg BID for ten days for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: a post hoc analysis of data from severely ill patients. Clin Ther. 2006; 28:1175-80.
18. Frei CR, Jaso TC, Mortensen EM, et.al. Oramasionwu CU, Ruiz AD, Makos BR, Ruiz JL, Attridge RT, Mody SH, Fisher A, Schein JR. Medical resource utilization among community-acquired pneumonia patients initially treated with levofloxacin 750 mg daily versus ceftriaxone 1000 mg plus azithromycin 500 mg daily: a US-based study. Curr Med Res Opin. 2009;25:859-68.
19. Aspinall SL, Good CB, Jiang R, et.al. Cunningham FE. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? Clin Infect Dis. 2009 Aug 1;49(3):402-8.
20. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, et.al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. N Engl J Med. 2006 Mar 30;354(13):1352-61.
21. Chou HW, Wang JL, Chang CH, et. Al. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. Clin Infect Dis. 2013 Oct;57(7):971-80.
22. SAFETY ALERTS FOR HUMAN MEDICAL PRODUCTS, U.S FOOD &. DRUG ADMINISTRATION. **Fluoroquinolone Antibiotics: FDA Requires Labeling Changes Due to Low Blood Sugar Levels and Mental Health Side Effects.: Safety Alerts for Human Medical Products**. 2018. Disponível em:< https://www.fda.gov/>. Acesso em: 20 dez. 2018.
23. Pasternak B, et al. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. BMJ 2018; 360: k678.
24. Daneman N, et al. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. BMJ Open 2015; 5: e010077.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 13/06/2023.

M.S.: 1.0043.1417

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi CRF-SP 41.116

Fabricado e Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3.565
Itapevi – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

Central de Relacionamento
0800-703-1550

www.momentafarma.com.br - central@momentafarma.com.br

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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/06/2022	4266195/22-2	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2021	33491 73/21-9	1999 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	07/02/2022	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	750 MG COM REV X 5
-	-	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	2. Resultados e Eficácia 4. Contraindicações 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose Dizeres Legais	VPS	750 MG COM REV X 5