

## **Anexo I**

**Lista de nomes, formas farmacêuticas, dosagens, vias de administração, titulares da autorização de introdução no mercado nos estados-membros**

<b>Estado membro UE/EEE</b>	<b>Titular de AIM</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Sanofi-aventis GmbH Leonard-Bernstein-Straße 10, A-1220 Viena	Tavanic 250 mg Filmtabletten	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Sanofi-aventis GmbH Leonard-Bernstein-Straße 10, A-1220 Viena	Tavanic 500 mg Filmtabletten	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Sanofi-aventis GmbH Leonard-Bernstein-Straße 10, A-1220 Viena	Tavanic Infusionsflasche	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Bélgica	Tavanic 250 mg filmomhulde tabletten	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Bélgica	Tavanic 500 mg filmomhulde tabletten	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Bélgica	Tavanic 5 mg/ml oplossing voor infusie	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Bulgária	Sanofi-Avenstis Bulgaria EOOD, Bulgária , 1303 Sofia, 103 Alexander Stamboliiski Bvd, fl.8	Tavanic	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bulgária	Sanofi-Avenstis Bulgaria EOOD, Bulgária , 1303 Sofia, 103 Alexander Stamboliiski Bvd, fl.8	Tavanic	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<b>Estado membro UE/EEE</b>	<b>Titular de AIM</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Bulgária	Sanofi-Avenstis Bulgaria EOOD, Bulgária, 1303 Sofia, 103 Alexander Stamboliiski Blvd, fl.8	Tavanic	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Chipre	Sanofi-aventis Cyprus Ltd, 14 Charalambou Mouskou street, 2015 – Nicosia, Chipre	Tavanic	250mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	Sanofi-aventis Cyprus Ltd, 14 Charalambou Mouskou street, 2015 – Nicosia, Chipre	Tavanic	500mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	Sanofi-aventis Cyprus Ltd, 14 Charalambou Mouskou street, 2015 – Nicosia, Chipre	Tavanic	5mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
República Checa	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 República Checa	Tavanic i.v.	5mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Estónia	sanofi-aventis Estonia OÜ, Pärnu mnt 139 E/2, 11317 Tallinn, Estónia	Tavanic	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	sanofi-aventis Estonia OÜ, Pärnu mnt 139 E/2, 11317 Tallinn, Estónia	Tavanic	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Estónia	sanofi-aventis Estonia OÜ, Pärnu mnt 139 E/2, 11317 Tallinn, Estónia	Tavanic	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 00350 Helsinki, Finlândia	Tavanic	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 00350 Helsinki, Finlândia	Tavanic	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<b>Estado membro UE/EEE</b>	<b>Titular de AIM</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Finlândia	sanofi-aventis Oy Huopalahdentie 24 00350 Helsinki, Finlândia	Tavanic	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
França	Sanofi-aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 Paris França	TAVANIC 250 mg comprimé pelliculé sécable	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Sanofi-aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 Paris França	TAVANIC 500 mg comprimé pelliculé sécable	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Sanofi-aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 Paris França	TAVANIC5 mg/ml solution pour perfusion	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, Gebäude K703 65926 Frankfurt am Main, Alemanha	Tavanic 250 mg Filmtabletten	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, Gebäude K703 65926 Frankfurt am Main, Alemanha	Tavanic 500 mg Filmtabletten	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, Gebäude K703 65926 Frankfurt am Main, Alemanha	Tavanic 5 mg/ml Infusionslösung	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

<b>Estado membro UE/EEE</b>	<b>Titular de AIM</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Grécia	sanofi-aventis AEBE 348 Syngrou avenue- Building A 176 74 Kalithea – Athens GR- Grécia	Tavanic	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	sanofi-aventis AEBE 348 Syngrou avenue- Building A 176 74 Kalithea – Athens GR- Grécia	Tavanic	500mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	sanofi-aventis AEBE 348 Syngrou avenue- Building A 176 74 Kalithea – Athens GR- Grécia	Tavanic	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Hungria	sanofi-aventis Zrt. To u. 1-5. 1045 Budapest, Hungria	Tavanic	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	sanofi-aventis Zrt. To u. 1-5. 1045 Budapest, Hungria	Tavanic	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	sanofi-aventis Zrt. To u. 1-5. 1045 Budapest, Hungria	Tavanic	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Irlanda	sanofi-aventis Ireland Ltd., Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda	Tavanic 250mg film-coated tablets	250mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	sanofi-aventis Ireland Ltd., Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda	Tavanic 500mg film-coated tablets	500mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<b>Estado membro UE/EEE</b>	<b>Titular de AIM</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Irlanda	sanofi-aventis Ireland Ltd., Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda	Tavanic 5mg/ml solution for infusion	5mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Itália	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio 37/B 20158 Milan Itália	TAVANIC	250mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio 37/B 20158 Milan Itália	TAVANIC	500mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	sanofi-aventis S.p.A. Viale Luigi Bodio 37/B 20158 Milan Itália	TAVANIC	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Lituânia	UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA", A.Juozapavičiaus g. 6/2, LT-09310 Vilnius, Lituânia	Tavanic	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA", A.Juozapavičiaus g. 6/2, LT-09310 Vilnius, Lituânia	Tavanic	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA", A.Juozapavičiaus g. 6/2, LT-09310 Vilnius, Lituânia	Tavanic	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Luxemburgo	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Bélgica	Tavanic 250 mg comprimés pelliculés	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Bélgica	Tavanic 500 mg comprimés pelliculés	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<b>Estado membro UE/EEE</b>	<b>Titular de AIM</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Luxemburgo	Sanofi-aventis Belgium Culliganlaan, 1C 1831 Diegem - Bélgica	Tavanic 5 mg/ml solution pour perfusion	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Malta	Sanofi-Aventis Malta Ltd, Triq Kan. K. Pirotta, Birkirkara. BKR 1114. Malta	Tavanic 250mg film coated tablets	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	Sanofi-Aventis Malta Ltd, Triq Kan. K. Pirotta, Birkirkara. BKR 1114. Malta	Tavanic 500mg film coated tablets	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	Sanofi-Aventis Malta Ltd, Triq Kan. K. Pirotta, Birkirkara. BKR 1114. Malta	Tavanic 5mg/ml solution for infusion	5mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Países Baixos	sanofi-aventis Netherlands B.V., Kampenringweg 45 D-E, 2803 PE Gouda, Países Baixos	Tavanic 250	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Países Baixos	sanofi-aventis Netherlands B.V., Kampenringweg 45 D-E, 2803 PE Gouda, Países Baixos	Tavanic 500	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Países Baixos	sanofi-aventis Netherlands B.V., Kampenringweg 45 D-E, 2803 PE Gouda, Países Baixos	Tavanic IV	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50 D-65 926 Frankfurt am Main, Alemanha	Tavanic 250	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<b>Estado membro UE/EEE</b>	<b>Titular de AIM</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Polónia	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50 D-65 926 Frankfurt am Main, Alemanha	Tavanic 500	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningstrasse 50 D-65 926 Frankfurt am Main, Alemanha	Tavanic	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Portugal	SANOFI-AVENTIS – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 – 3º Piso 2740-244 Porto Salvo	TAVANIC	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	SANOFI-AVENTIS – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 – 3º Piso 2740-244 Porto Salvo	TAVANIC	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	SANOFI-AVENTIS – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 – 3º Piso 2740-244 Porto Salvo	TAVANIC	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
República Eslováquia	sanofi-aventis Slovakia s.r.o., Einsteinova 24, 85101 Bratislava, República Eslováquia	Tavanic 500mg	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<b>Estado membro UE/EEE</b>	<b>Titular de AIM</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
República Eslováquia	sanofi-aventis Slovakia s.r.o., Einsteinova 24, 85101 Bratislava, República Eslováquia	Tavanic i.v. 500mg	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Eslovénia	sanofi-aventis d.o.o, Dunajska 151, 1000 Ljubljana, Eslovénia	Tavanic 250 mg filmsko obložene tablete	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	sanofi-aventis d.o.o, Dunajska 151, 1000 Ljubljana, Eslovénia	Tavanic 500 mg filmsko obložene tablete	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslovénia	sanofi-aventis d.o.o, Dunajska 151, 1000 Ljubljana, Eslovénia	Tavanic 5mg/ml raztopina za infundiranje	5mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Espanha	Sanofi-aventis, S.A. Josep Pla, 2 08019 – Barcelona Espanha	Tavanic 500 mg comprimidos recubiertos con película	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Sanofi-aventis, S.A. Josep Pla, 2 08019 – Barcelona Espanha	Tavanic 5 mg/ml solución para perfusión	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Suécia	sanofi-aventis AB Box 141 42 167 14 Bromma Suécia	Tavanic	250 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	sanofi-aventis AB Box 141 42 167 14 Bromma Suécia	Tavanic	500 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	sanofi-aventis AB Box 141 42 167 14 Bromma Suécia	Tavanic	5 mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

<b>Estado membro UE/EEE</b>	<b>Titular de AIM</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Reino Unido	Aventis Pharma Limited, 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Reino Unido  (Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street, Guildford, Surrey, GU1 4YS, Reino Unido )	Tavanic 250mg film-coated tablets	250mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Aventis Pharma Limited, 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Reino Unido  (Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street, Guildford, Surrey, GU1 4YS, Reino Unido )	Tavanic 500mg film-coated tablets	500mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<b>Estado membro UE/EEE</b>	<b>Titular de AIM</b>	<b>Nome do medicamento</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Reino Unido	Aventis Pharma Limited, 50 Kings Hill Avenue Kings Hill West Malling Kent ME19 4AH Reino Unido  (Trading as: Sanofi-aventis One Onslow Street, Guildford, Surrey, GU1 4YS, Reino Unido)	Tavanic 5mg/ml solution for infusion	5mg/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica do Tavanic e nomes associados (ver Anexo I)

Tavanic (levofloxacina) é um agente antibacteriano sintético da classe das fluoroquinolonas e é o enantiómero S(-) da substância ativa racémica, a ofloxacina. Enquanto agente antibacteriano da família das fluoroquinolonas, a levofloxacina inibe a síntese do ADN ao atuar sobre o complexo ADN/ADN girase e sobre a topoisomerase IV.

A levofloxacina possui um largo espectro antibacteriano *in vitro* que inclui organismos Gram-positivos, tais como o *Streptococcus pneumoniae*, independentemente do fenótipo de resistência, *Streptococci spp.* e *Staphylococcus aureus* suscetíveis à metilina, as bactérias Gram-negativas de cultura difícil, tais como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Enterobacteriaceae*, tais como *Escherichia coli* e *Klebsiella spp.*, e os organismos responsáveis por infeções atípicas, tais como as *Legionella*, *Mycoplasma* e *Chlamydophila*. Por conseguinte, a levofloxacina é um agente ativo contra uma gama diversificada de agentes patogénicos comuns, causadores de sinusite, exacerbação aguda da bronquite crónica (EABC), pneumonia adquirida na comunidade (PAC), infeções do trato urinário (ITU) e infeções da pele e tecidos moles (IPTM).

Atualmente, a levofloxacina está indicada em adultos no tratamento de infeções do trato respiratório (ITR), IPTM, ITU complicadas e não complicadas e prostatite bacteriana crónica (PBC). A levofloxacina está também indicada em algumas indicações atípicas, como urosépsis, infeções digestivas e hepatobiliares, tratamento curativo do antraz e pneumonia adquirida no hospital (PAH). Neste procedimento de harmonização, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) advogou a favor das indicações ITR (restritas), IPTM, ITU complicadas e não complicadas, prostatite bacteriana crónica e tratamento do antraz.

A nível mundial, a levofloxacina foi aprovada pela primeira vez em 1993, no Japão, que foi seguido pelos Estados Unidos em 1996. Na UE, a aprovação da levofloxacina foi concedida pela primeira vez no Reino Unido (RU), em 1997, a que se seguiram outros onze Estados-Membros (EM): Alemanha, Áustria, Bélgica, Dinamarca, Espanha, Finlândia, Irlanda, Itália, Luxemburgo, Países Baixos e Portugal, por meio do procedimento de reconhecimento mútuo (PRM), com o RU como EM de referência. O Tavanic foi também aprovado por meio de procedimento nacional em treze outros EM: Bulgária, Chipre, Eslováquia, Eslovénia, Estónia, França, Grécia, Hungria, Lituânia, Malta, Polónia, República Checa e Suécia.

O Tavanic está disponível na forma de comprimidos revestidos por película (250 mg e 500 mg) e solução para perfusão (5 mg/ml em apresentações de 250 mg/50 ml e 500 mg/100 ml). Em alguns EM, foi aprovada uma posologia de 750 mg como comprimido revestido por película e como solução para perfusão 750 mg/150 ml. Esta posologia e apresentação estavam ligadas à indicação para PAH, não tendo sido reivindicada pelo titular da AIM neste procedimento de harmonização. O titular da AIM retirou voluntariamente a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para os comprimidos revestidos por película de 750 mg e alterou os termos das AIM relativas à solução de perfusão por forma a remover a apresentação de 150 ml durante este procedimento de consulta. Assim, o resultado deste procedimento de consulta não inclui qualquer avaliação de levofloxacina 750 mg.

Devido à combinação das AIM concedidas por meio de PRM e de procedimentos nacionais, foram identificadas algumas informações divergentes na Informação do Medicamento (IM) relativamente ao Tavanic. Assim, o Tavanic foi incluído na lista de medicamentos para harmonização da IM, estabelecida pelo CMD(h) de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada. Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento (e dos nomes associados) acima mencionado, a Comissão Europeia notificou o Secretariado do CHMP/EMA relativamente a um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada, como forma de resolver as divergências entre as IM autorizadas a nível nacional e assim harmonizar as IM divergentes em toda a União Europeia.

A harmonização do RCM teve em linha de conta todas as orientações terapêuticas e regulamentares relevantes existentes na UE. A proposta apresentada pelo titular da AIM refletiu as mais recentes informações científicas, incluindo Informação de Segurança Central (harmonização das secções do RCM relativas à segurança: 4.3 a 4.9) acordada em abril de 2011 em resultado do procedimento de partilha do trabalho do RPS (Relatório Periódico de Segurança), recentes revisões de segurança das fluoroquinolonas e novos dados a nível mundial relativos à segurança das fluoroquinolonas.

Segue-se um resumo dos principais pontos abordados para a harmonização das diferentes secções do RCM.

#### **Secção 4.1 – Indicações terapêuticas**

##### ***Infecções do trato respiratório (ITR)***

A levofloxacina está aprovada nas três indicações ITR mais frequentes: sinusite aguda bacteriana (SAB), exacerbação aguda da bronquite crónica (EABC) e pneumonia adquirida na comunidade (PAC). Os agentes patogénicos mais importantes nestas indicações são *S. pneumoniae*, *H. influenzae* com a adição de bactérias intracelulares/atípicas para PAC. A pneumonia adquirida no hospital (PAH) é também uma ITR para a qual a levofloxacina foi aprovada em dois EM e relativamente à qual o titular da AIM não pretende assegurar a sua manutenção, conforme resumido abaixo.

##### ***Sinusite aguda bacteriana (SAB)***

Esta indicação está aprovada para os comprimidos de levofloxacina em todos os EM supraidenticados, através de um procedimento nacional ou de um procedimento de reconhecimento mútuo (PRM), excetuando um EM.

Todos os RCM obtidos por PRM indicam “Sinusite aguda bacteriana” na secção relativa às indicações, especificando também “(adequadamente diagnosticada de acordo com as orientações locais e/ou nacionais para tratamento de infeções do trato respiratório)”. Três estudos essenciais apoiaram esta indicação, concedida na UE desde 1997. As principais objeções que impediram a concessão desta indicação num EM foram os critérios radiológicos para a corroboração do diagnóstico clínico da sinusite, o qual não se encontrava claramente definido num dos estudos.

Desde essa altura, o titular da AIM realizou cinco estudos adicionais. Na prática clínica, os antibióticos prescritos com mais frequência no tratamento da sinusite são os beta-lactâmicos (amoxicilina com ou sem ácido clavulânico e cefalosporinas orais de segunda e terceira gerações), macrólidos e fluoroquinolonas antipneumocócicas. Contudo, devido a um aumento do nível de resistência do *S pneumoniae*, o papel desempenhado pelos macrólidos sofreu uma diminuição drástica em muitos países. As atuais orientações de tratamento recomendam habitualmente as fluoroquinolonas antipneumocócicas para a SAB grave, para os casos com ausência de resposta ao tratamento anterior ou para as infeções que envolvem pneumococos resistentes.

Com base nos dados atualmente disponíveis, considerando as atuais orientações de tratamento e tendo também em conta a presente redação do RCM de outras fluoroquinolonas relativamente a esta indicação, o titular da AIM propôs a seguinte redação restrita:

*Sinusite aguda bacteriana (adequadamente diagnosticada de acordo com as orientações locais e/ou nacionais para tratamento de infeções do trato respiratório) em casos graves com risco de complicações (como sinusite frontal, esfenoidal, etmoidal ou pansinusite), ou no caso de resistência bacteriana conhecida ou suspeita a classes de anti-infecciosos habitualmente utilizadas (de acordo com os antecedentes dos doentes e/ou dados de resistência nacionais e/ou regionais), ou no caso de ausência de resposta a tratamento anti-infeccioso prévio.*

Uma consideração geral a ser tida em conta prende-se com o facto de, regra geral, a SAB ser uma infeção que não é grave e que está associada a taxas de cura espontânea elevadas (90%). Devido a estas taxas de cura espontânea elevadas neste tipo de infeção, os dados que demonstram a

superioridade relativamente ao placebo ou agentes de comparação nos casos mais graves de SAB são considerados um pré-requisito para compensar os riscos extensivos e para manter os benefícios e os riscos equilibrados apenas nas situações onde, por algum motivo, não é possível utilizar os beta-lactâmicos, a doxiciclina ou os macrólidos ou estes não geraram qualquer resposta. Na medida em que não foram realizados estudos controlados por placebo, os estudos supramencionados não permitem ultrapassar este problema. O Comité notou que, no caso de outro agente da classe das fluoroquinolonas, um estudo controlado por placebo não conseguiu demonstrar a superioridade sobre o placebo em termos de resposta clínica.

Por conseguinte, com base nos dados de eficácia fornecidos pelo titular da AIM para a SAB, nas considerações farmacocinéticas/farmacodinâmicas e no perfil de risco extensivo da levofloxacina, concordou-se que a redação relativa à indicação da SAB deve estar em conformidade com a redação acordada para outras fluoroquinolonas.

*O titular da AIM concordou que Tavanic comprimidos revestidos por película só está indicado no tratamento da SAB em adultos quando se considerar inadequada a utilização de agentes antibacterianos habitualmente recomendados no tratamento inicial destas infeções.*

### **Exacerbação aguda da bronquite crónica (EABC)**

Esta indicação foi aprovada para os comprimidos de levofloxacina em todos os EM supraidentificados por meio de procedimento nacional ou PRM. Existiam três estudos essenciais que suportavam esta indicação. Entretanto, foram disponibilizados nove estudos adicionais (e uma nova análise de dados decorrentes dos estudos de registo). A levofloxacina foi estudada em estudos controlados da EABC de grandes dimensões com um agente de comparação ativo, embora não tenha sido realizado qualquer estudo controlado por placebo. Apesar de não ser considerada o medicamento de eleição no tratamento da EABC, a levofloxacina é recomendada como uma das alternativas possíveis para o tratamento no caso de exacerbações frequentes e no caso da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) grave. Os beta-lactâmicos, os macrólidos e as fluoroquinolonas são os antibióticos utilizados com mais frequência no tratamento da EABC. As fluoroquinolonas mostram-se particularmente úteis nos casos graves devido à cobertura dos organismos Gram-negativos bem como dos mais frequentes *H. influenzae* e *S. pneumoniae*.

A orientação da Sociedade Respiratória Europeia (ERS, 2005) propõe a levofloxacina como antibiótico alternativo no tratamento hospitalar e na comunidade da EABC sem fatores de risco para *P. aeruginosa*. Neste caso, "alternativo" é definido como: a ser utilizada no caso de hipersensibilidade a um medicamento preferencial ou no caso de prevalência disseminada de resistência clinicamente relevante na população a tratar.

A Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infeciosas (ESCMID) aprova a "Norma orientadora para o tratamento das infeções do trato respiratório inferior em adultos" que estabelece as quinolonas como tratamento de segunda opção no caso da resistência pneumocócica clinicamente relevante à amoxicilina e às tetraciclinas ou ainda no caso de intolerância significativa.

Com base nos dados atualmente disponíveis, considerando as atuais orientações de tratamento e tendo também em conta a presente redação do RCM de outras fluoroquinolonas relativamente a esta indicação, o titular da AIM propôs a seguinte redação restrita:

*Exacerbações bacterianas agudas da bronquite crónica (adequadamente diagnosticada de acordo com as orientações locais e/ou nacionais para tratamento de infeções do trato respiratório) em doentes com DPOC subjacente grave e/ou outros fatores de risco, ou no caso de resistência bacteriana conhecida ou suspeita a classes de anti-infecciosos habitualmente utilizadas (de acordo com os antecedentes dos doentes e/ou dados de resistência nacionais e /ou regionais), ou no caso de ausência de resposta a tratamento anti-infeccioso prévio.*

A redação harmonizada proposta relativa às indicações foi considerada como refletindo melhor as atuais recomendações de tratamento europeias em termos globais. Contudo, considerando que a EABC pode ser uma infeção menos grave, com uma taxa de resolução espontânea relativamente à qual as bactérias só são detetadas em 50% de todas as exacerbações e para melhor refletir as

atuais orientações de tratamento, o titular da AIM acordou a seguinte redação, a ser harmonizada a nível da UE:

*Tavanic comprimidos revestidos por película só está indicado no tratamento da EABC em adultos quando se considerar inadequada a utilização de agentes antibacterianos habitualmente recomendados no tratamento inicial destas infeções.*

### ***Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)***

Esta indicação foi aprovada em todos os EM com base em quatro estudos essenciais. A indicação PAC está aprovada para as formulações de comprimidos e IV da levofloxacina. Desde a concessão desta indicação na UE, foram disponibilizados vinte e dois estudos adicionais, incluindo 4 ensaios recentes da levofloxacina utilizada como agente de comparação *versus* tigeciclina (2 estudos), doxiciclina (um estudo) e nemonoxacina (um estudo). Globalmente, a levofloxacina demonstrou ser pelo menos tão eficaz quanto qualquer outro tratamento recomendado como opção de primeira linha - por exemplo, ceftriaxona intravenosa e/ou cefuroxima axetil oral mais macrólidos e também amoxicilina/ácido clavulânico.

A antibioterapia é indicada e, regra geral, é iniciada de forma empírica, cobrindo os organismos típicos, com ou sem organismos atípicos. Subsequentemente, a antibioterapia pode ser mudada à luz dos resultados da cultura e da resposta clínica. Os doentes com PAC que estejam moderada a gravemente doentes são, habitualmente, hospitalizados. Os beta-lactâmicos, os macrólidos e as fluoroquinolonas antipneumocócicas são os antibióticos utilizados com maior frequência no tratamento da PAC, como monoterapia ou em associação, dependendo dos riscos para o doente e da gravidade.

As orientações para a PAC são mais complexas do que as que se aplicam a outras infeções respiratórias, dado que tomam em linha de conta diversos fatores, incluindo idade e/ou comorbilidades, gravidade da doença e tratamento em ambulatório ou em internamento. Nas orientações europeias, a levofloxacina é recomendada como um antibiótico alternativo, com a possibilidade de utilização como agente de primeira linha em países com um nível elevado de resistência clinicamente relevante aos fármacos de primeira linha.

Para definir de forma mais concisa o papel desempenhado pela levofloxacina nesta indicação, o titular da AIM propôs inicialmente a seguinte redação harmonizada para os comprimidos e a solução IV:

*Pneumonia adquirida na comunidade em doentes com fatores de risco adicionais ou que necessitam de internamento ou, no caso de resistência bacteriana conhecida ou suspeita a classes de anti-infeciosos habitualmente utilizadas (de acordo com os antecedentes dos doentes e/ou dados de resistência nacionais e/ou regionais), ou no caso de ausência de resposta a tratamento anti-infecioso prévio.*

Esta proposta relativa a uma indicação restrita está em conformidade com as atuais orientações de tratamento na UE no sentido de não recomendar globalmente as fluoroquinolonas enquanto opção de tratamento de primeira linha. O titular da AIM concordou que a redação harmonizada relativa à levofloxacina deve estar também em conformidade com a redação para outras fluoroquinolonas. Por conseguinte, acordou-se refletir nos RCM referentes aos comprimidos e à solução IV que o Tavanic está indicado no tratamento da PAC em adultos apenas quando se considerar inadequada a utilização de agentes antibacterianos habitualmente recomendados no tratamento inicial destas infeções.

### **Infecções da pele e tecidos moles (IPTM)**

Esta indicação foi aprovada em todos os EM, tanto para os comprimidos como para a solução IV, exceto num EM. Esta indicação não foi aprovada num EM devido ao facto de os estudos essenciais (cinco estudos) não utilizarem um agente de comparação convencional e considerando ainda que, no caso das IPTM não complicadas, a utilização das fluoroquinolonas não é considerada adequada

e, no caso das IPTM complicadas, os resultados não se apresentaram claramente a favor da levofloxacina.

Notou-se que as fluoroquinolonas, incluindo a levofloxacina, não são reconhecidas como o tratamento de referência para os estafilococos e os estreptococos. O padrão de referência para estes agentes patogénicos continua a ser a penicilina (excetuando o MRSA - *staphylococcus aureus* resistente a meticilina). Contudo, a maioria dos isolados de MRSA é resistente à levofloxacina. Tomando estas considerações em linha de conta, e o facto de o número limitado de orientações atualmente disponíveis recomendar o uso das fluoroquinolonas apenas em patologias específicas e complicadas como, por exemplo, infeções polimicrobianas envolvendo organismos Gram-negativos, o titular da AIM concordou em alterar a proposta inicial para (*"Infeções da pele e tecidos moles quando os agentes antibacterianos normalmente recomendados são considerados inadequados no tratamento desta infeção"*), de modo a refletir a prática corrente de que a levofloxacina só deve ser indicada para as IPTM complicadas como uma alternativa (ou seja, tratamento de segunda linha) quando os agentes antibacterianos recomendados são considerados inadequados no tratamento desta infeção.

Além disso, a secção relativa a advertências do RCM refere-se agora à co-resistência do MRSA às fluoroquinolonas, incluindo a levofloxacina.

### **Infeções do trato urinário (ITU)**

#### ***Infeções complicadas do trato urinário (ITUc), incluindo pielonefrite (PN)***

As ITU complicadas (ITUc), incluindo pielonefrite (PN), foram apresentadas e aprovadas em todos os EM da UE, exceto um, no qual apenas foi aprovada a indicação para *pielonefrite aguda (PNA)*.

Com base na revisão de todos os dados atualmente disponíveis, o titular da AIM propôs harmonizar a redação no sentido de levofloxacina comprimidos e solução IV ser recomendada na PN e infeções complicadas do trato urinário, tendo em conta as diretrizes oficiais relativamente ao uso adequado dos agentes antibacterianos. Foi ainda acordado ser necessário considerar as orientações europeias segundo as quais as quinolonas só são recomendadas como terapêutica de primeira linha se a taxa de resistência da *E. coli* (responsável por 70 a 80% de todas as ITU causadas por organismos Gram-negativos) for inferior a 10%. Por conseguinte, foi incluída na secção 4.4 do RCM uma advertência específica relativa ao padrão de resistência da *E. coli* às fluoroquinolonas.

#### ***Infeções não complicadas do trato urinário (ITUnc)***

A indicação relativa às ITU não complicadas foi aprovada para os comprimidos de 250 mg de levofloxacina em todos os EM, exceto três. O estudo essencial foi o estudo LOFBO-UTI-060: Um estudo multicêntrico, em dupla ocultação e aleatorizado para comparar a segurança e eficácia da levofloxacina oral com a segurança e eficácia de Floxin (ofloxacina) no tratamento das infeções não complicadas do trato urinário em mulheres.

Este estudo incluiu apenas doentes com cistite aguda e pielonefrite não complicada, sendo que mesmo estas podem ser abrangidas pela classificação de "ITU não complicada". Na medida em que a ITUnc é definida como a presença de episódios de cistite aguda e pielonefrite aguda, o titular da AIM propôs harmonizar esta indicação para "cistite não complicada" por forma a refletir melhor a população de doentes incluída no estudo. Foi acordada uma referência cruzada à secção relativa às advertências no que se refere aos padrões de resistência.

#### ***Prostatite bacteriana crónica***

A prostatite bacteriana crónica (ou "prostatite") constitui uma indicação aprovada para a levofloxacina em todos os EM, exceto dois. O estudo essencial foi o CAPSS-101, um estudo de registo de grandes dimensões que demonstrou que a levofloxacina é equivalente à ciprofloxacina na prostatite bacteriana crónica bem documentada. Esses dados foram, desde essa altura, complementados por dois estudos publicados.

Esta indicação está aprovada para as formulações de comprimidos e IV da levofloxacina. A redação

harmonizada do RCM acordada para a indicação de prostatite foi: "Prostatite bacteriana crónica".

### **Antraz por inalação**

Esta indicação só foi aprovada num único EM, tanto no caso dos comprimidos (relativamente à profilaxia pós-exposição e tratamento curativo do antraz), como no caso da solução IV (relativamente ao tratamento curativo) desde 2001, de acordo com as recomendações nacionais. O titular da AIM forneceu todos os dados disponíveis para esta indicação, nomeadamente dados *in vitro*, dados não clínicos, dados farmacocinéticos e dados publicados pelo organismo CDC (*Centers of Disease Control and Prevention*) dos EUA e propôs uma indicação harmonizada. Na medida em que o antraz é potencialmente fatal, sobretudo quando a inalação é a via de infeção, acordou-se a seguinte redação harmonizada relativamente a:

Comprimido – *Antraz por inalação: profilaxia pós-exposição e tratamento curativo*

Solução IV - *Antraz por inalação: tratamento curativo*

Além disso, acordou-se incluir precauções de utilização no caso de tratamento do antraz na secção 4.4, no sentido de incluir referência para consulta de documentos de consenso nacionais e/ou internacionais.

As indicações terapêuticas harmonizadas para Tavanic, comprimidos revestidos por película 250 mg e 500 mg e solução para perfusão 5 mg/ml que foram acordadas são:

### ***Tavanic, comprimidos revestidos por película, 250 mg e 500 mg***

*Tavanic está indicado em adultos no tratamento das seguintes infeções (ver secções 4.4 e 5.1):*

- *Sinusite aguda bacteriana*
- *Exacerbações agudas da bronquite crónica*
- *Pneumonia adquirida na comunidade*
- *Infeções complicadas da pele e tecidos moles*

*No caso das infeções supramencionadas, Tavanic deve ser utilizado apenas quando se considerar inadequada a utilização de agentes antibacterianos habitualmente recomendados no tratamento inicial destas infeções.*

- *Pielonefrite e infeções complicadas do trato urinário (ver secção 4.4)*
- *Prostatite bacteriana crónica*
- *Cistite não complicada (ver secção 4.4)*
- *Antraz por inalação: profilaxia pós-exposição e tratamento curativo (ver secção 4.4)*

*Tavanic pode também ser utilizado para completar um regime terapêutico em doentes que exibiram melhorias durante o tratamento inicial com levofloxacina intravenosa.*

*As diretrizes oficiais quanto à utilização correta de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.*

### ***Tavanic, solução para perfusão, 5 mg/ml***

*Tavanic solução para perfusão está indicado em adultos para o tratamento das seguintes infeções (ver secções 4.4 e 5.1):*

- *Pneumonia adquirida na comunidade*
- *Infeções complicadas da pele e tecidos moles*

*No caso das infeções supramencionadas, Tavanic deve ser utilizado apenas quando se considerar inadequada a utilização de agentes antibacterianos habitualmente recomendados no tratamento inicial destas infeções.*

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

*As diretrizes oficiais quanto à utilização correta de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.*

## **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

No caso da maioria das indicações aprovadas, a posologia estava globalmente harmonizada praticamente em todos os EM, tendo o titular da AIM proposto as seguintes recomendações posológicas:

- SAB (apenas comprimidos): 500 mg uma vez por dia durante 10 - 14 dias de tratamento;
- EABC (apenas comprimidos): 250 - 500 mg uma vez por dia durante 7 - 10 dias;
- PAC (comprimidos e solução IV): 500 mg uma ou duas vezes por dia durante 7 - 14 dias;
- PN e ITUc (comprimidos e solução IV): 250 - 500 mg uma vez por dia durante 7-10 dias;
- Cistite não complicada (apenas comprimidos): 250 mg uma vez por dia durante 3 dias;
- Prostatite bacteriana crónica (comprimidos e solução IV): 500 mg durante 28 dias;
- IPTMc (comprimidos): 250 mg uma vez por dia ou 500 mg uma ou duas vezes por dia durante 7 a 14 dias;
- IPTMc (solução IV): 500 mg duas vezes por dia;

Não foram detetadas outras discrepâncias nesta secção relativamente às populações especiais: insuficiência renal e/ou idosos.

A dosagem mais baixa harmonizada proposta para EABC e IPTMc de 250 mg foi adicionalmente discutida à luz do perfil farmacocinético/farmacodinâmico da levofloxacina, da natureza da infeção e do agente bacteriano mais provavelmente causador. Neste ponto, note-se que a dosagem de 500 mg administrada uma vez por dia por via oral permite atingir uma concentração plasmática de pico (C<sub>max</sub>) de 5 a 6 mg/l e uma relação C<sub>max</sub>/CIM de 10-12 e uma AUC de cerca de 50 mg.h/l, correspondente a uma relação AUC/CIM de 50-100. Estas concentrações proporcionam uma atividade bactericida suficiente em estirpes bacterianas com um nível de sensibilidade até 0,5-1 mg/l. Tal é adequado na maioria das doenças infecciosas (respiratórias e cutâneas) enumeradas nas indicações da levofloxacina. A relação C<sub>max</sub>/CIM de 10 e uma relação AUC/CIM de 100 são recomendadas na literatura para representar uma atividade bactericida rápida. Por conseguinte, a dose recomendada para EABC e IPTMc foi alterada em conformidade, ou seja, a dose de 250 mg uma vez por dia é eliminada.

Foi acordada uma alteração adicional relativamente à duração do tratamento para a pielonefrite e ITUc, de modo a ficarem em conformidade com as orientações de 2010 da Associação Europeia de Urologia (EAU) relativamente às recomendações para a duração do tratamento com levofloxacina: 7-10 dias no caso da pielonefrite não complicada aguda e 7-14 dias (solução IV seguida por possível mudança para via oral) nos casos graves (orientações de 2010 da EAU).

## **Secção 4.3 – Contraindicações**

As discrepâncias nesta secção diziam respeito à utilização durante a gravidez e nos doentes com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (divergência num EM). Concordou-se em manter nesta secção a utilização durante a gravidez. Quanto à contra-indicação em doentes com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), concordou-se em manter esta contra-indicação relativa na secção referente às advertências do RCM, na medida em que foi aprovada em todos os EM, exceto um.

Além disso, esta secção do RCM foi atualizada de modo a refletir o perfil de segurança central (CSP - *Core Safety Profile*) acordado em abril de 2011 em resultado do procedimento de partilha do trabalho do RPS.

#### **Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

Existem diferenças entre os Estados-Membros relativamente aos parágrafos individuais nesta secção.

Foi tido em conta o perfil de segurança central aprovado em resultado do procedimento de partilha do trabalho do RPS finalizado a 1 de abril de 2011. São apresentadas de seguida as principais diferenças nesta secção aceites pelo CHMP.

A advertência relativa à pneumonia pneumocócica foi eliminada dado ter sido considerada coberta pelas informações incluídas na secção 4.1 de que a levofloxacina só deve ser considerada um tratamento alternativo em tais casos. Além disso, foram eliminadas as informações sobre o tratamento de associação que poderá ser necessário no caso de infeções nosocomiais por *P. aeruginosa*, dado ser considerado inadequado inclui-las nesta secção. Além disso, a redação é enganadora dado que implica que o tratamento padrão é a monoterapia.

Foi adicionada uma advertência relativa à necessidade de se obter um diagnóstico adequado de SAB e EABC antes da utilização da levofloxacina. Conforme previamente mencionado, a resistência da *E. coli* à fluoroquinolona e a necessidade de os prescritores terem em conta a prevalência local de resistência foram incluídas nesta secção.

A precaução relativa à utilização na inalação do antraz foi transferida da secção 5.1 para esta secção para advertir os prescritores relativamente à necessidade de obterem diretrizes adicionais nesta situação.

A advertência relativa à tendinite e rutura de tendões foi alterada para indicar que o risco de tendinite e rutura de tendões é maior nos doentes a receberem doses diárias de 1000 mg. Esta alteração baseia-se numa análise recentemente apresentada que mostra que os idosos são mais vulneráveis à lesão do tendão se receberem diariamente 1000 mg em comparação com 750 mg, estudos epidemiológicos, risco adicional em doentes com insuficiência renal sem ajuste de dose e, tendo em conta a plausibilidade biológica da citotoxicidade dependente da dose das fluoroquinolonas, estes achados sugerem que as dosagens de 1000 mg por dia constituem um fator de risco adicional para lesões no tendão.

A advertência relativa à exacerbação da miastenia gravis incluída no CSP foi revista com base na revisão da segurança cumulativa apresentada pelo titular da AIM durante este procedimento de consulta. Esta revisão veio mostrar uma possível associação dentro da classe das fluoroquinolonas, mais especificamente a utilização da levofloxacina e a exacerbação da miastenia gravis, apesar de a taxa de notificação deste acontecimento continuar a ser extremamente baixa.

A advertência harmonizada proposta relativa à deficiência de G-6-PD foi fundamentada por uma revisão fornecida pelo titular da AIM relativamente a todos os casos de G6PD, não se tendo obtido novas informações de segurança. Recomenda-se a monitorização dos casos de anemia hemolítica nestes doentes.

O titular da AIM propôs uma advertência relativa às reações bolhosas graves devido à gravidade destas reações e considerando que as erupções bolhosas já se encontravam incluídas na secção 4.8 do RCM.

A advertência harmonizada relativa à disglícemia foi adicionalmente alterada à luz dos recentes casos notificados de coma hipoglicémico com fluoroquinolonas.

A advertência relativa à prevenção da fotossensibilização foi revista por forma a recomendar precaução durante o tratamento e 48 horas após a descontinuação do tratamento.

A advertência harmonizada relativa ao prolongamento do intervalo QT foi alterada em conformidade com a recomendação atualizada do grupo de trabalho de farmacovigilância do CHMP datada de 16 de abril de 2012 referente às fluoroquinolonas e ao risco de prolongamento do intervalo QT.

A advertência relativa à superinfeção foi alterada em conformidade com a redação padrão referente a este ponto incluída na IM de todos os agentes antibacterianos.

A advertência relativa às afeções hepatobiliares foi atualizada de modo a refletir as evidências atuais que sugerem a existência de uma relação causal entre a levofloxacina e a hepatotoxicidade, a qual pode ter um resultado fatal. As evidências foram fornecidas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, incluindo uma revisão cumulativa de todos os casos fatais causados por afeções hepatobiliares.

A advertência com o subtítulo “Interferência com as análises laboratoriais” foi atualizada essencialmente para incluir uma frase relativa à *M. tuberculosis*, a qual é considerada uma rotulagem de classe e está incluída na Folha de Dados Central da Empresa (CCDS - *Company Core Data Sheet*).

O titular da AIM concordou em incluir uma nova advertência relativa à potencial ocorrência de distúrbios visuais, devendo em tais casos consultar-se imediatamente um oftalmologista. Neste ponto, um estudo epidemiológico recentemente publicado revelou um risco aumentado (OR 4,5) de deslocamento da retina com as fluoroquinolonas.

#### **Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Esta secção foi adicionalmente alterada para mencionar de forma clara que o tratamento com a levofloxacina está contraindicado durante o aleitamento e para incluir informações sobre a fertilidade, também em conformidade com a *Norma orientadora do CHMP relativa à avaliação de riscos dos medicamentos para a reprodução humana e o aleitamento: dos dados à rotulagem, janeiro de 2009*.

#### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM para um texto harmonizado para esta secção. O CSP foi tido em conta na harmonização das reações adversas enumeradas entre os RCM nacionais do Tavanic. Foi clarificado o texto geral sobre a classificação de frequências, bem como as reações adversas obtidas a partir da experiência pós-comercialização no mercado, tendo-se revisto a frequência de vários acontecimentos. O método e a abordagem estatística, em conjunto com os dados fornecidos, foram analisados, tendo o CHMP considerado que a frequência estimada é apropriada.

Durante este procedimento, foram adicionadas as seguintes novas reações adversas:

- *Coma hipoglicémico*, em conformidade com a versão 4 da CCSI (*Company Core Safety Information* – Informação de Segurança Central da Empresa) para a levofloxacina, fornecida no âmbito do RPS 27.
- *Hipertensão intracraniana benigna*, em conformidade com as recentes alterações da rotulagem levadas a cabo nos EUA em abril de 2012 relativamente à levofloxacina; estes casos devem ser mantidos sob monitorização rigorosa e adicionalmente discutidos em futuros RPS.
- “*Palpitação*” e “*taquicardia ventricular que pode resultar em paragem cardíaca*” suportadas por dados de ensaios clínicos e dados pós-comercialização no mercado fornecidos pelo titular da AIM.
- *Rutura de ligamentos*, em conformidade com a revisão fornecida pelo titular da AIM na qual foi identificada uma possível relação causal em alguns casos sem explicações alternativas em combinação com a plausibilidade biológica.

Além disso, as informações sobre a hepatotoxicidade foram complementadas de modo a referirem que os casos notificados de icterícia e lesão hepática grave com a levofloxacina incluem casos com insuficiência hepática aguda *fatal*, sobretudo em doentes com doenças subjacentes graves.

#### **Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas**

O CHMP notou a proposta do titular da AIM para esta secção e concordou ainda com uma série de revisões. Em particular, foram revistas a tabela dos limites do Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST) e a tabela de espécies suscetíveis. Nomeadamente, foi

removida a inclusão de *bacteroides sp.* que não *B. fragilis* devido à suscetibilidade intermédia natural à levofloxacina. As informações do EUCAST foram alinhadas com as atuais recomendações do EUCAST. Em conclusão, o CHMP adotou uma redação harmonizada para a secção 5.1.

#### **Outras secções do RCM**

Foi pedido ao titular da AIM que avaliasse todas as outras secções dos RCM aprovados por meio de um procedimento nacional e sugerisse alterações apropriadas no texto onde existissem divergências e, em alguns casos, que resumisse as informações já incluídas nestas secções (por exemplo, na secção 5.2 do RCM, as informações sobre a distribuição tecidual foram resumidas).

#### **Folheto Informativo (FI)**

De acordo com todas as alterações no RCM, existem diversas alterações correspondentes no Folheto Informativo. Deste modo, o CHMP concordou com a redação final do FI. Considerando a extensão da harmonização do FI, concordou-se em apresentar um teste de legibilidade após a adoção deste procedimento de consulta.

#### **QUALIDADE – MÓDULO 3**

O titular da AIM submeteu uma proposta para a harmonização do módulo de qualidade. As informações sobre o desenvolvimento, fabrico e controlo dos comprimidos revestidos por película e solução para perfusão foram apresentadas de forma satisfatória. Os resultados dos testes realizados apontam para uma consistência e uniformidade satisfatórias no que respeita a importantes características de qualidade do medicamento que, por sua vez, levam à conclusão de que os medicamentos devem ter um desempenho satisfatório e uniforme a nível clínico.

Com base na revisão de dados, o CHMP adotou um Módulo 3 harmonizado.

#### ***Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado***

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do comité, o CHMP adotou conjuntos de documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento referente aos comprimidos revestidos por película e à solução para perfusão de Tavanic e nomes associados, tendo em conta as formas farmacêuticas. Nomeadamente, as indicações e as recomendações de posologia associadas foram harmonizadas.

Também se adotou um Módulo 3 harmonizado. Com base no exposto em cima, o CHMP considera que a relação risco-benefício do Tavanic e nomes associados é favorável e que os documentos harmonizados relativos à Informação do Medicamento podem ser aprovados.

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE

- O Comité teve em conta as divergências identificadas relativas ao Tavanic e nomes associados no que respeita às secções referentes às indicações terapêuticas e à posologia e modo de administração, bem como às restantes secções dos RCM
- O Comité reviu os dados apresentados pelo titular da AIM decorrentes dos estudos clínicos existentes, dos dados de farmacovigilância e da literatura publicada justificando a harmonização proposta da Informação do Medicamento
- O Comité concordou com a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, Rotulagem e Folhetos Informativos proposta pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado.

O CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais os Resumos das Características do Medicamento, a Rotulagem e os Folhetos Informativos se encontram estabelecidos no Anexo III para o Tavanic e nomes associados (ver Anexo I).

### **Anexo III**

#### **Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo**

Nota:

Estes RCMs, rotulagens e folhetos informativos são as versões válidas no momento da decisão da Comissão.

Após a decisão da Comissão, as autoridades competentes dos Estados-Membros, em articulação com o Estado Membro de Referência, irão actualizar as informações do produto, conforme necessário. Deste modo, estes RCMs, rotulagens e folhetos informativos podem não representar necessariamente o texto actual.

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

*DESTAQUE A CINZENTO: APLICA-SE AOS FRASCOS DE 500 MG APENAS (100 ML)*

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tavanic 5 mg/ml Solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

50 ml de solução para perfusão contém 250 mg de levofloxacina na forma de levofloxacina hemi-hidratada.

100 ml de solução para perfusão contém 500 mg de levofloxacina na forma de levofloxacina hemi-hidratada.

Excipientes com efeito conhecido:

50 ml de solução para perfusão contém 7.9 mmol (181 mg) de sódio

100 ml de solução para perfusão contém 15.8 mm (363 mg) de sódio

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução para perfusão.

Solução límpida de cor amarelo-esverdeada, isotónica, com um pH que varia entre 4.3 a 5.3 e uma osmolaridade que varia entre 282 – 322 mOsm/litro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tavanic solução para perfusão está indicado em adultos para o tratamento das seguintes infeções (ver secção 4.4 e 5.1):

- Pneumonia adquirida na comunidade
- Infeções complicadas da pele e tecidos moles

Para as infeções previamente indicadas, o Tavanic deve ser utilizado apenas quando é considerado inadequado o uso de agentes antibacterianos que são frequentemente recomendados para o tratamento inicial destas infeções.

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

Devem ser tomadas em consideração as orientações sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

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

### Posologia

As seguintes recomendações de dose podem ser utilizadas para o Tavanic:

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

<b>Indicação</b>	<b>Regime posológico diário (de acordo com a gravidade)</b>	<b>Duração total do tratamento<sup>1</sup> (de acordo com a gravidade)</b>
Pneumonia adquirida na comunidade	500 mg uma ou duas vezes por dia	7 - 14 dias
Pielonefrite	500 mg uma vez por dia	7 - 10 dias
Infeções complicadas do trato urinário	500 mg uma vez por dia	7 - 14 dias
Prostatite bacteriana crónica	500 mg uma vez por dia	28 dias
Infeções complicadas da pele e tecidos moles	500 mg uma ou duas vezes por dia	7 - 14 dias
Antraz por inalação	500 mg uma vez por dia	8 semanas

<sup>1</sup>.A duração total do tratamento inclui o tratamento por via intravenosa e por via oral. O tempo para passagem do tratamento por via intravenosa para o tratamento por via oral depende da situação clínica, mas normalmente é 2 a 4 dias.

### Populações Especiais

*Compromisso da função renal (depuração da creatinina ≤ 50mL/min)*

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

<sup>1</sup> Não são necessárias doses adicionais após hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatoria contínua (DPAC).

*Compromisso da função hepática*

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

*Po pulação Idosa*

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

#### *População pediátrica*

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

#### Modo de administração

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

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

### **4.3 Contraindicações**

A solução para perfusão de levofloxacina não deve ser usada:

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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

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

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

#### *Tempo de perfusão*

Deve ser respeitado o tempo de perfusão recomendado de pelo menos 30 minutos para 250 mg ou 60 minutos para 500 mg da solução para perfusão de Tavanic. É conhecido que durante a perfusão de ofloxacina se pode desenvolver taquicardia e uma diminuição temporária da tensão arterial. Em casos raros, como consequência de uma queda acentuada da tensão arterial, pode ocorrer um colapso

circulatório. Se ocorrer uma queda acentuada durante a perfusão de levofloxacina (isómero l da ofloxacina), a perfusão deve ser interrompida imediatamente.

#### *Conteúdo em sódio*

Este medicamento contém 7.8 mmol/l (181 mg) de sódio por cada dose de 50 ml e 15.8 mmol/l (363 mg) por cada dose de 100 ml. Este facto deve ser tido em consideração pelos doentes com uma dieta controlada de sódio.

#### *Tendinite e rutura de tendões*

Podem ocorrer raramente tendinites. Envolve na maioria das vezes o tendão de Aquiles e pode levar a uma rutura do tendão. A tendinite e a rutura de tendões, por vezes bilateral, podem ocorrer nas 48 horas após o início do tratamento com levofloxacina e têm sido notificadas até vários meses após a descontinuação do tratamento. O risco de tendinite e rutura de tendões encontra-se aumentado nos doentes com mais de 60 anos, em doentes a receberem doses diárias de 1000 mg e em doentes a tomar corticosteroides. A dose diária deve ser ajustada nos doentes idosos, com base na depuração da creatinina (ver secção 4.2). É necessária uma monitorização cuidadosa nestes doentes se lhes for prescrita levofloxacina. Todos os doentes devem consultar o seu médico se desenvolverem sintomas de tendinite. Se se suspeitar de tendinite, o tratamento com levofloxacina deve ser interrompido imediatamente e deve ser iniciado tratamento apropriado (por ex., imobilização) para o tendão afetado (ver secções 4.3 e 4.8).

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

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

#### *Doentes predispostos a convulsões*

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

#### *Doentes com deficiência da G-6-fosfato desidrogenase*

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

#### *Doentes com compromisso da função renal*

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

#### *Reações de hipersensibilidade*

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

#### *Reações bolhosas graves*

Têm sido notificados casos de reações bolhosas graves, como a síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica com a utilização de levofloxacina (ver secção 4.8). Caso ocorram reações cutâneas e/ou das mucosas, os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico imediatamente, antes de continuar o tratamento.

#### *Alterações dos níveis de glucose sérica*

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

#### *Prevenção de fotossensibilização*

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

#### *Doentes tratados com antagonistas da vitamina K*

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

#### *Reações psicóticas*

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

#### *Prolongamento do intervalo QT*

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

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

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

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

#### *Neuropatia periférica*

Em doentes tratados com fluoroquinolonas, incluindo levofloxacina, tem sido notificada neuropatia periférica sensorial ou sensoriomotora, a qual pode ter um início rápido (ver secção 4.8). A levofloxacina deve ser descontinuada se o doente experienciar sintomas de neuropatia, de modo a prevenir o desenvolvimento de uma situação irreversível.

#### *Afeções hepatobiliares*

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

#### *Exacerbação de miastenia gravis*

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

#### *Alterações da visão*

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

#### *Superinfecção*

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

#### *Interferência com testes laboratoriais*

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

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

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Efeito de outros medicamentos no Tavanic

#### *Teofilina, fenbufeno ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides similares*

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

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

#### *Probenecida e cimetidina*

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

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

#### *Outra informação relevante*

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

### Efeitos do Tavanic noutros medicamentos

#### *Ciclosporina*

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

#### *Antagonistas da vitamina K*

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

#### *Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT*

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

#### *Outra informação relevante*

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

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Os dados sobre a utilização de levofloxacina em mulheres grávidas são limitados. Estudos de reprodução em animais não mostraram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Contudo, na ausência de dados em seres humanos e devido ao risco experimental de lesões, causadas pelas fluoroquinolonas, das cartilagens de organismos em crescimento, a levofloxacina não deve ser usada em mulheres grávidas (ver secções 4.3 e 5.3).

##### Amamentação

O Tavanic está contraindicado em mulheres que amamentam. Não existe informação suficiente relativa à excreção da levofloxacina no leite humano; no entanto, outras fluoroquinolonas são excretadas no leite materno. Na ausência de dados em seres humanos e devido ao risco experimental de lesões, causadas pelas fluoroquinolonas, das cartilagens articulares de organismos em crescimento, a levofloxacina não deve ser usada em mulheres que amamentam (ver secções 4.3 e 5.1).

##### Fertilidade

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

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

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

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

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

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

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

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes (≥1/100 to &lt;1/10 )</b>	<b>Pouco frequentes (≥1/1,000 to &lt;1/100)</b>	<b>Raros (≥1/10,000 to &lt;1/1,000)</b>	<b>Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)</b>
Infeções e infestações		Infeções fúngicas incluindo infeções por Candida Resistência patogénica		
Doenças do sangue e sistema linfático		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitose Anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário			Angioedema Hipersensibilidade (ver secção 4.4)	Choque anafilático <sup>a</sup> Choque anafilactóide <sup>a</sup> (ver secção 4.4)
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia	Hipoglicemia particularmente em doentes diabéticos (ver secção 4.4)	Hiperglicemia, Coma hipoglicémico (ver secção 4.4)
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Ansiedade Estado confusional Nervosismo	Reações psicóticas (por ex., alucinações, paranoia) Depressão Agitação Sonhos anormais Pesadelos	Reações psicóticas com comportamentos autodestrutivos, tais como ideação ou comportamento suicida (ver secção 4.4)
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias Tonturas	Sonolência Tremor Disguesia	Convulsão (ver secções 4.3 e 4.4) Parestesias	Neuropatia periférica sensorial (ver secção 4.4) Neuropatia periférica sensorial motora (ver secção 4.4) Parosmia incluindo anosmia Discinesia Desordens extrapiramidais Ageusia Síncope Hipertensão intracraniana benigna
Afeções oculares			Distúrbios visuais tais como visão turva (ver secção 4.4)	Perda transitória de visão (ver secção 4.4)

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes (≥1/100 to &lt;1/10 )</b>	<b>Pouco frequentes (≥1/1,000 to &lt;1/100)</b>	<b>Raros (≥1/10,000 to &lt;1/1,000)</b>	<b>Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)</b>
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens	Zumbidos	Perda de audição Distúrbio na audição
Cardiopatias			Taquicardia Palpitação	Taquicardia ventricular, que pode resultar em paragem cardíaca Arritmia ventricular e <i>torsade de pointes</i> (notificado predominantemente em doentes com fatores de risco de prolongamento do intervalo QT), eletrocardiograma com intervalo QT prolongado (ver secções 4.4 e 4.9)
Vasculopatias	<i>Aplicável apenas à formulação iv:</i> Flebite		Hipotensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia		Broncoespasmo Pneumonite alérgica
Doenças Gastrointestinais	Diarreia Vómitos Náuseas	Dor abdominal Dispepsia Flatulência Obstipação		Diarreia – diarreia sanguinolenta que, em casos muito raros, pode ser indicativa de enterocolite, incluindo colite pseudomembranosa (ver secção 4.4) Pancreatite
Afeções hepatobiliares	Aumento das enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatase alcalina, GGT)	Aumento da bilirubina sérica		Icterícia e dano hepático grave, incluindo casos de insuficiência hepática aguda fatal, principalmente em doentes com doenças subjacentes graves (ver secção 4.4). Hepatite

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes (≥1/100 to <1/10 )	Pouco frequentes (≥1/1,000 to <1/100)	Raros (≥1/10,000 to <1/1,000)	Desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas <sup>b</sup>		Erupção cutânea Prurido Urticária Hiperhidrose		Necrólise epidérmica tóxica Síndrome Stevens-Johnson Eritema multiforme Reação de fotosensibilidade (ver secção 4.4) Vasculite leucocitoclástica Estomatite
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia Mialgia	Alterações nos tendões (ver secções 4.3 e 4.4) incluindo tendinite (por ex. Tendão de Aquiles) Fraqueza muscular que pode ser de especial importância em doentes com miastenia gravis (ver secção 4.4)	Rabdomiólise Rutura de tendões (por ex. tendão de Aquiles) (ver secção 4.3 e 4.4) Rutura de ligamentos Rutura muscular Artrite
Doenças renais e urinárias		Aumento da creatinina sérica	Insuficiência renal aguda (ex. devido a nefrite intersticial)	
Perturbações gerais e no local de administração	<i>Aplicável apenas à formulação iv:</i> Reação no local de infusão (dor, vermelhidão)	Astenia	Pirexia	Dor (incluindo dor nas costas, peito e extremidades)

<sup>a</sup> Reações anafiláticas e anafilactóides podem por vezes ocorrer mesmo após a primeira dose

<sup>b</sup> Reações mucocutâneas podem por vezes ocorrer mesmo após a primeira dose

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

- ataques de porfíria em doentes com porfíria.

#### 4.9 Sobredosagem

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

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.10 – Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Quinolonas  
Código ATC: J01MA12

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

#### *Mecanismo de ação*

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

#### *Relação PK/PD*

O grau de atividade bactericida de levofloxacina depende do rácio entre a concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ) ou a área sob a curva (AUC) e a concentração inibitória mínima (CIM).

#### *Mecanismo de resistência*

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

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

#### *Limites de suscetibilidade*

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

Limites de CIM clínicos da EUCAST para levofloxacina (versão2.0, 2012-01-01)

Agente patogénico	Sensível	Resistente
Enterobacteriaceae	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤2 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l

<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	≤1 mg/l	>1 mg/l
Limites para espécies não comuns <sup>4</sup>	≤1 mg/l	>2 mg/l

<sup>1</sup> Os limites estão relacionados com doses terapêuticas elevadas.

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

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

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

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

### **Espécies frequentemente sensíveis**

#### **Bactérias aeróbias Gram-positivas**

*Bacillus anthracis*

*Staphylococcus aureus sensível à meticilina*

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococci, grupo C and G*

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

#### **Bactérias aeróbias Gram-negativas**

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus para-influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

#### **Bactérias anaeróbias**

*Peptostreptococcus*

#### **Outras**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Chlamydia trachomatis*

*Legionella pneumophila*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*

*Ureaplasma urealyticum*

### **Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema**

#### **Bactérias aeróbias Gram-positivas**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina #

*Staphylococcus spp* coagulase negativo

#### **Bactérias aeróbias Gram-negativas**

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

#### **Bactérias anaeróbias**

*Bacteroides fragilis*

### **Espécies com resistência intrínseca**

#### **Bactérias aeróbias Gram-positivas**

*Enterococcus faecium*

# Os *S. aureus* meticilina-resistentes muito provavelmente possuem corresponsabilidade às fluoroquinolonas, incluindo a levofloxacina.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### **Absorção**

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

Os alimentos têm pouco efeito sobre a absorção da levofloxacina.

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

### **Distribuição**

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

O volume médio de distribuição da levofloxacin é aproximadamente 100 l após doses únicas e repetidas de 500 mg, indicando ampla distribuição pelos tecidos corporais

#### *Penetração nos tecidos e fluidos corporais*

A levofloxacin penetra na mucosa brônquica, no fluido de revestimento epithelial, nos macrófagos alveolares, no tecido pulmonar, na pele (fluido de flitenas), no tecido prostático e na urina. No entanto, apresenta fraca penetração no fluido céfalo-raquidiano.

#### Biotransformação

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

#### Eliminação

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

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

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

#### Linearidade

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

#### Populações especiais

##### *Indivíduos com insuficiência renal*

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

Farmacocinética na insuficiência renal, seguindo uma dose oral única de 500 mg:

$Cl_{cr}$ [mL/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
$Cl_R$ [mL/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

##### *Indivíduos idosos*

Não existem diferenças significativas na farmacocinética da levofloxacin entre indivíduos jovens e idosos, exceto aquelas associadas às diferenças na depuração da creatinina.

### *Diferença entre sexos*

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Dados não clínicos, baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, não revelaram riscos especiais para o Homem.

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

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

Estudos em ratos mostraram que a levofloxacina apenas apresenta atividade fototóxica em doses muito elevadas. A levofloxacina não mostrou qualquer potencial genotóxico num ensaio de fotomutagenicidade, e reduziu o desenvolvimento tumoral num estudo de fotocarcinogénese. Tal como outras fluoroquinolonas, a levofloxacina mostrou efeitos na cartilagem (vesículas e cavidades) em ratos e cães. Estes resultados foram mais marcados em animais jovens.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloreto de sódio  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

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

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

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

*Após perfuração da tampa de borracha:* utilização imediata (ver secção 6.6).

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão deverá ser utilizada de imediato. Se não for utilizada de imediato, o tempo e as condições de armazenamento são da responsabilidade do utilizador.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Manter o frasco na embalagem exterior para proteger da luz.  
Deve ser inspecionado visualmente antes de utilizar. Apenas devem ser utilizadas soluções transparentes sem partículas visíveis.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de vidro tipo I com 50 ml com uma rolha de borracha de clorobutilo selada com uma cápsula de fecho de alumínio e uma tampa de polipropileno de fácil remoção. Cada frasco contém 50 ml de solução para perfusão. Estão disponíveis embalagens de 1 e 5 frascos.

Frasco de vidro tipo I com 100 ml, uma rolha de borracha de clorobutilo selada com uma cápsula de fecho de alumínio e uma tampa de polipropileno de fácil remoção. Cada frasco contém 100 mL de solução para perfusão. Estão disponíveis embalagens de 1, 5 e 20 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

A solução para perfusão Tavanic deve ser usada imediatamente (dentro de 3 horas) após perfuração da tampa de borracha a fim de evitar contaminação bacteriana. Não é necessário proteger da luz durante a perfusão.

Este medicamento destina-se apenas a utilização única.

Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente. Apenas deverá ser utilizada se a solução se apresentar límpida, com coloração amarelo-esverdeada e praticamente isenta de partículas.

Como para todos os medicamentos, qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **Mistura com outras soluções para perfusão:**

A solução para perfusão de Tavanic é compatível com as seguintes soluções para perfusão:

Solução de cloreto de sódio a 0,9%

Injeção de glucose a 5%

Glucose a 2,5% em solução de Ringer

Soluções combinadas para nutrição parentérica (aminoácidos, glucose, eletrólitos).

Ver secção 6.2 para incompatibilidades.

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

[Para ser completado nacionalmente]

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

[Para ser completado nacionalmente]

**9. DATA DA RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: [Para ser completado nacionalmente]

Data da última renovação: [Para ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[Para ser completado nacionalmente]

## **ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTÃO/FRASCO DE 50 ML**  
**RÓTULO/FRASCO DE 50 ML**

**CARTÃO/FRASCO DE 100 ML**  
**RÓTULO/FRASCO DE 100 ML**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tavanic 5 mg/ml solução para perfusão  
levofloxacina

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco de 50 ml de solução para perfusão contém 250 mg de levofloxacina na forma de levofloxacina hemi-hidratada  
Cada frasco de 100 ml de solução para perfusão contém 500 mg de levofloxacina na forma de levofloxacina hemi-hidratada

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: cloreto de sódio; hidróxido de sódio; ácido clorídrico; água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão  
Para frascos de 50 ml:  
1 frasco contendo 50 ml  
5 frascos contendo 50 ml

Para frascos de 100 ml:  
1 frasco contendo 100 ml  
5 frascos contendo 100 ml  
20 frascos contendo 100 ml

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE E DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Utilizar de acordo com as indicações do seu médico.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Val

A solução para perfusão deve ser usada dentro de 3 horas após perfuração da tampa de borracha.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter o frasco na embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Rejeite qualquer conteúdo não utilizado.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Para ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Para ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[Para ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[Para ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[Para ser completado nacionalmente]

**FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: informação para o utilizador

### Tavanic 5 mg/ml solução para perfusão

levofloxacina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Tavanic solução para perfusão e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tavanic solução para perfusão
3. Como é administrado Tavanic solução para perfusão
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tavanic solução para perfusão
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Tavanic solução para perfusão e para que é utilizado**

O nome do medicamento é Tavanic solução para perfusão. A solução para perfusão de Tavanic contém uma substância chamada levofloxacina. Esta pertence a um grupo de medicamentos designados de antibióticos. A levofloxacina é um antibiótico da família das quinolonas. Funciona ao atacar as bactérias responsáveis pela infeção no seu organismo.

#### **A solução para perfusão de Tavanic pode ser utilizada no tratamento de infeções:**

- dos pulmões, em pessoas com pneumonia
- do trato urinário, incluindo os rins e a bexiga
- da próstata, caso tenha uma infeção prolongada
- da pele e por baixo da pele, incluindo músculos. É frequentemente designado como “tecidos moles”

Em algumas situações especiais, o Tavanic solução para perfusão pode ser usado para diminuir a possibilidade de contrair uma doença pulmonar chamada antraz ou o agravamento da doença depois de exposto à bactéria causadora do antraz.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Tavanic solução para perfusão**

##### **Não utilize este medicamento e diga ao seu médico se:**

- tem alergia (hipersensibilidade) à levofloxacina, ou a outro antibiótico das quinolonas tal como moxifloxacina, ciprofloxacina ou ofloxacina, ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).  
Sinais de reação alérgica incluem: erupção cutânea (rash), problemas em respirar ou em deglutir, inchaço dos lábios, da face, da garganta ou da língua
- teve alguma vez epilepsia
- tiver tido problemas de tendões tais como tendinite, que tenha sido relacionado com tratamento com um antibiótico do grupo das quinolonas. Um tendão é um ligamento que liga o músculo ao esqueleto

- é criança ou adolescente em crescimento
- estiver grávida, se pensa que pode estar grávida ou que poderá vir a engravidar
- estiver a amamentar

Não tome este medicamento se qualquer destas descrições se aplica a si. Caso não tenha a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Tavanic.

### **Advertências e precauções**

**Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico, antes de utilizar este medicamento, se:**

- tem 60 anos de idade ou mais
- está a utilizar corticosteroides, designados por vezes de esteroides (ver secção “Outros medicamentos e Tavanic”)
- alguma vez teve um ataque (convulsão)
- teve alguma lesão no seu cérebro devido a um AVC ou outra lesão cerebral
- tem problemas renais
- tem algo conhecido como “deficiência de glucose – 6 – fosfatase desidrogenase”. Existe maior probabilidade de ocorrência de problemas com o seu sangue enquanto estiver a tomar este medicamento
- alguma vez teve problemas mentais
- alguma vez teve problemas cardíacos: deve ter-se especial cuidado quando se utiliza este tipo de medicamentos, se nasceu com ou se tem história familiar de intervalo QT prolongado (ver no ECG, eletrocardiograma), tem um desequilíbrio de sais no sangue (especialmente níveis baixos de potássio ou magnésio no sangue), tem um ritmo cardíaco lento (denominado “bradicardia”), tem coração fraco (insuficiência cardíaca), tem história de ataque cardíaco (enfarte do miocárdio), é do sexo feminino ou idoso e está a tomar outros medicamentos que provocam alterações anormais no ECG (ver secção “Outros medicamentos e Tavanic”)
- é diabético
- alguma vez teve problemas no fígado
- tem miastenia gravis

Se não estiver certo de que alguma das anteriores se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Tavanic solução para perfusão.

### **Outros medicamentos e Tavanic**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque o Tavanic pode afetar o modo como os outros medicamentos atuam. Além disso, outros medicamentos podem afetar o modo com o Tavanic atua.

**Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar os seguintes medicamentos. Isto porque pode aumentar a possibilidade de ter efeitos secundários, quando tomar com Tavanic:**

- Corticosteroides, designados por vezes de esteroides – utilizados em inflamações. Poderá ocorrer com maior facilidade inflamação e/ou ruptura dos seus tendões.
- Varfarina – utilizada para fluidificar o sangue. Poderá ter com maior facilidade uma hemorragia (perda de sangue). O seu médico poderá ter de realizar testes sanguíneos para verificar como coagula o seu sangue.
- Teofilina – utilizada para problemas respiratórios. Poderá ter com maior facilidade uma convulsão ao tomá-los com Tavanic.
- Anti-inflamatórios não esteroides (AINE’s) – utilizados na dor e em situações de inflamação tais como aspirina, ibuprofeno, fenbufeno, cetoprofeno e indometacina. Poderá ter com maior facilidade uma convulsão ao tomá-los com Tavanic.
- Ciclosporina – utilizada após transplante de órgãos. Poderá ter efeitos secundários da ciclosporina com maior facilidade.
- Medicamentos conhecidos por afetar o batimento cardíaco. Estes incluem medicamentos utilizados em situações anormais de ritmo cardíaco (antiarritmicos tais como quinidina,

hidroquinidina, disopiramida, sotalol, dofetilida, ibutilida e amiodarona), em depressão (antidepressivos tricíclicos tais como a amitriptilina e imipramina), em desordens psiquiátricas (antipsicóticos) e para infeções bacterianas (antibióticos “macrólidos” tais como eritromicina, azitromicina e claritromicina).

- Probenecide – utilizado na gota e cimetidina – utilizada em úlceras e acidez gástrica. Deverão ser tidas precauções especiais quando se tomar qualquer destes medicamentos em simultâneo com Tavanic. Se tem problemas renais, o seu médico poderá ter de lhe reduzir a dose.

### **Testes de urina para opiáceos**

Os testes à urina podem resultar em “falsos-positivos” para alguns medicamentos utilizados no tratamento da dor forte designados “opiáceos” em indivíduos a tomar Tavanic. Se o seu médico lhe prescrever análises à urina, informe-o de que está a fazer Tavanic.

### **Testes de tuberculose**

Este medicamento pode causar resultados “falsos-negativos” em alguns testes laboratoriais de pesquisa da bactéria causadora da tuberculose.

### **Gravidez e amamentação**

Não tome este medicamento se:

- estiver grávida, a planear engravidar ou pense estar grávida
- estiver a amamentar ou a planear amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Poderá vir a ter efeitos secundários depois de lhe ser administrado este medicamento, incluindo sentir-se tonto, sonolento, vertigens ou alterações na sua visão. Alguns destes efeitos secundários podem afetar a sua capacidade de concentração e velocidade de reação. Caso isto aconteça, não conduza ou realize qualquer trabalho que requeira um elevado nível de atenção.

### **Tavanic solução para perfusão contém sódio**

Este medicamento contém de 181 mg de sódio por cada dose de 250 mg. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com dieta controlada de sódio.

## **3. Como utilizar Tavanic solução para perfusão**

### **Como é feita a administração de Tavanic solução para perfusão**

- Tavanic solução para perfusão é um medicamento para utilizar em hospitais
- O medicamento será-lhe administrado pelo o seu médico ou por um(a) enfermeiro(a) como uma injeção. Esta injeção será-lhe dada numa das suas veias e durante um determinado período de tempo (é designada de perfusão intravenosa)
- Para Tavanic 250 mg solução para perfusão, a perfusão será de 30 minutos ou mais
- Para Tavanic 500 mg solução para perfusão, a perfusão será de 60 minutos ou mais
- O seu ritmo cardíaco e a sua pressão arterial deverá ser monitorizada com atenção. Isto porque um batimento cardíaco irregular e uma diminuição temporária da pressão arterial são efeitos secundários possíveis que já foram identificados durante a perfusão de antibióticos similares. Caso a sua pressão arterial baixe de forma notória enquanto lhe tiver a ser administrada a perfusão, esta será interrompida de imediato.

### **Qual a quantidade de Tavanic solução para perfusão que é administrada**

Caso não esteja seguro(a) porque lhe está a ser administrado Tavanic ou se tem questões sobre a quantidade que lhe é administrada de Tavanic, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

- O seu médico decidirá a quantidade de Tavanic que deverá tomar

- A dose dependerá do tipo de infeção que tenha e do local onde a infeção está localizada no seu organismo
- A duração do tratamento depende da gravidade da infeção que tem

#### **Adultos e Idosos**

- Pneumonia: 500 mg uma ou duas vezes por dia
- Trato urinário, incluindo os rins e a bexiga: 500 mg uma vez ao dia
- Infeções na próstata: 500 mg uma vez por dia
- Infeções na pele e por baixo da pele, incluindo músculos: 500 mg uma ou duas vezes ao dia

#### **Adultos e idosos com problemas renais**

O seu médico poderá dar-lhe uma dose mais baixa.

#### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não deverá ser administrado a crianças ou adolescentes.

#### **Proteja a sua pele da luz solar**

Proteja-se do contacto direto com a luz solar enquanto estiver a tomar este medicamento e até 2 dias após parar de o tomar. Isto porque a sua pele estará mais sensível ao sol e pode queimar, picar ou ficar em bolhas, caso não tome as seguintes precauções:

- Assegure-se de que usa um protetor solar de elevada proteção
- Utilize sempre um chapéu e roupas que cubram os seus braços e pernas
- Não frequente solários

#### **Se for administrado mais Tavanic solução para perfusão do que deveria**

É pouco provável que o seu médico ou enfermeiro(a) lhe administrem medicamento em demasia. O seu médico ou enfermeiro(a) monitorizará o seu progresso e verificará o medicamento que lhe administram. Pergunte sempre caso não esteja certo porque motivo lhe administram o medicamento. Tomar em demasia Tavanic poderá provocar os seguintes efeitos: convulsões, sentir-se confuso, tonto, com menos consciência, com tremores e problemas cardíacos – conduzindo a batimentos cardíacos irregulares e também sentir-se enjoado (náuseas).

#### **Caso tenha falhado uma dose de Tavanic solução para perfusão**

O seu médico ou enfermeiro(a) terão instruções sobre quando administrar este medicamento. É pouco provável que o seu médico lhe administre o medicamento de forma diferente do que foi prescrito. Contudo, caso julgue que possa ter falhado uma dose, informe o seu médico ou enfermeiro(a).

#### **Se parar a administração de Tavanic solução para perfusão**

O seu médico ou enfermeiro(a) continuarão a administrar-lhe Tavanic mesmo que já se sinta melhor. Caso seja interrompido demasiado cedo, a sua condição poderá agravar-se ou a bactéria pode tornar-se resistente ao medicamento. Após alguns dias de tratamento com a solução para perfusão, o seu médico pode decidir passá-lo para a apresentação em comprimidos deste medicamento para completar o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados e desaparecem após um espaço curto de tempo.

**Páre a administração de Tavanic e informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente caso sinta algum dos seguintes efeitos secundários:**

**Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10,000 pessoas)**

- Se tiver uma reação alérgica. Os sinais podem incluir: erupção cutânea (rash), problemas em respirar ou em deglutir, inchaço dos lábios, da face, garganta e língua.

**Páre a administração de Tavanic e consulte o seu médico ou enfermeiro imediatamente caso sinta algum dos seguintes efeitos secundários graves – pode necessitar de tratamento médico urgente:**

**Raros (podem afetar até 1 em cada 1,000 pessoas)**

- Diarreia aquosa que possa ter vestígios de sangue, possivelmente acompanhada de espasmos no estômago e temperatura elevada. Estes podem ser sinais de problemas intestinais graves
- Dor ou inflamação nos tendões ou ligamentos, que podem levar a rutura. O tendão de Aquiles é o mais afetado
- Espasmos (convulsões)

**Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10,000 pessoas)**

- Ardor, formigueiro, dor e entorpecimento. Estes podem ser sinais de algo chamado de “neuropatia”

**Outros:**

- Erupção cutânea grave que pode incluir bolhas ou descamação da pele ao redor dos seus lábios, olhos, boca, nariz e órgãos genitais
- Perda de apetite, pele e olhos a ficarem com coloração amarela, urina com coloração escura, comichão, barriga (abdómen) sensível. Estes podem ser sinais de problemas no fígado, que podem incluir insuficiência hepática fatal.

Se ocorrer uma diminuição da visão ou se se verificarem quaisquer efeitos a nível ocular, deve consultar imediatamente um oftalmologista.

**Informe o seu médico se algum dos seguintes efeitos secundários se torne grave ou se mantenha por mais do que alguns dias:**

**Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- Problemas de sono
- Dor de cabeça, tonturas
- Sentir-se enjoado (náuseas, vômitos) e diarreia
- Aumento nos níveis de algumas enzimas do fígado no sangue
- Reações no local de injeção
- Inflamação de uma veia

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

- Alterações no número de outras bactérias ou fungos, infeção por fungos denominados Cândida, que podem necessitar de tratamento
- Alterações no número de glóbulos brancos em alguns resultados de análises ao sangue (leucopénia, eosinofilia)

- Sentir-se em stress (ansiedade), sentir-se confuso, sentir-se nervoso, sentir-se ensonado, com tremores, sensação de de andar à roda (vertigens)
- Falta de ar (dispneia)
- Alterações no paladar, perda de apetite, distrúbios no estômago ou indigestão (dispepsia), dor na área do estômago, sentir-se inchado (flatulência) ou obstipação
- Comichão e erupção cutânea, comichão grave ou picadas (designada de urticária), transpirar em demasia (hiperhidrose)
- Dor nas articulações ou dores musculares
- Testes ao sangue podem revelar resultados invulgares devido a problemas nos rins (aumento da creatinina) e no fígado (aumento da bilirrubina)
- Fraqueza geral

**Raros (podem afetar até 1 em cada 1,000 pessoas)**

- Nódos negros e hemorragia fácil devido a uma diminuição no número de plaquetas sanguíneas (trombocitopénia)
- Diminuição do número de glóbulos brancos (neutropénia)
- Resposta imunitária exagerada (hipersensibilidade)
- Diminuição dos níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia). Isto é importante em indivíduos com diabetes
- Ouvir ou ver coisas que não estão presentes (alucinações, paranoia), alterações na opinião e nos pensamentos (reações psicóticas) com possibilidade de ter pensamentos ou ações suicidas
- Sentir-se depressivo, com problemas mentais, sentir-se inquieto (agitado), sonhos anormais ou pesadelos
- Formiguelo nas mãos e nos pés (parestesia)
- Problemas com a audição (zumbidos) ou com a visão (visão turva)
- Batimento cardíaco invulgarmente acelerado (taquicardia) ou pressão arterial baixa (hipotensão)
- Fraqueza muscular. Isto é importante em indivíduos com miastenia gravis (uma doença rara do sistemas nervoso)
- Alterações no funcionamento dos seus rins e ocasionalmente falência renal que podem dever-se a uma reação alérgica renal designada de nefrite intersticial
- Febre

**Outros efeitos secundários incluem:**

- Diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia): isto pode tornar a pele pálida ou amarela devido a anomalias dos glóbulos vermelhos e diminuição, no geral, de todos os tipos de células sanguíneas (pancitopenia)
- Febre, garganta inflamada e um sentimento geral de mau estar que não desaparece. Isto pode dever-se a uma diminuição do número de glóbulos brancos (agranulocitose)
- Perda de circulação (reação do tipo choque anafilático)
- Aumento dos níveis de açúcar no sangue (hiperglicemia) ou diminuição dos níveis de açúcar no sangue conduzindo a uma situação de coma (coma hipoglicémico) . Isto é importante em indivíduos com diabetes
- Alterações no cheiro, perda de paladar e cheiro (parosmia, anosmia, ageusia)
- Problemas em se movimentar e em andar (discinésia, desordens extrapiramidais)
- Perda temporária de consciência ou postura (síncope)
- Perda temporária de visão
- Comprometimento ou perda da audição
- Ritmo cardíaco invulgarmente acelerado, ritmo cardíaco irregular possivelmente fatal incluindo paragem cardíaca, alteração do ritmo cardíaco (chamado “prolongamento do intervalo QT”, verificado no ECG, eletrocardiograma)

- Dificuldade em respirar ou pieira (broncoespasmo)
- Reações alérgicas nos pulmões
- Pancreatite
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Sensibilidade aumentada da pele ao sol e à luz ultravioleta (fotosensibilidade)
- Inflamação nos seus vasos sanguíneos que transportam o sangue no seu corpo devido a reações alérgicas (vasculite)
- Inflamação da boca (estomatite)
- Rutura e destruição muscular (rabdomiólise)
- Vermelhidão e inchaço das articulações (artrite)
- Dor, incluindo dor nas costas, peito e nas extremidades
- Ataques de porfíria em indivíduos que já a têm (uma doença metabólica muito rara)
- Dor de cabeça persistente com ou sem visão turva (hipertensão intracraniana benigna)

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto.

## **5. Como conservar Tavanic solução para perfusão**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Manter o frasco na sua embalagem exterior de modo a protegê-lo da luz. Não é necessário proteger da luz durante a perfusão..

Após a abertura do frasco de perfusão (tampa de borracha perfurada) a solução deve ser utilizada de imediato (até 3 horas) de forma a prevenir qualquer contaminação bacteriana.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento se reparar que a solução não está límpida, se a cor que apresenta não é amarelo-esverdeada e/ou se apresenta partículas em suspensão.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu enfermeiro ou farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Tavanic solução para perfusão**

A substância ativa é levofloxacina. O Tavanic solução para perfusão está disponível em duas apresentações: 250 mg em frasco de vidro de 50 ml e 500 mg em frasco de vidro de 100 ml. Um ml da solução para perfusão contém 5 mg de levofloxacina.

Os outros componentes são: cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Tavanic solução para perfusão e conteúdo da embalagem**

Tavanic solução para perfusão é uma solução límpida, de cor amarelo-esverdeada, sem partículas. Apresenta-se em frasco de vidro.

- O frasco de 50 ml está disponível em embalagens de 1 e 5
- O frasco de 100 ml está disponível em embalagens de 1, 5 e 20

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

[Para ser completado nacionalmente]

**Fabricante**

[Para ser completado nacionalmente]

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

Tavanic

Este folheto não contém toda a informação acerca deste medicamento,. Se tiver qualquer dúvida, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

[Para ser completado nacionalmente]

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

*DESTAQUE A CINZENTO: APLICA-SE AOS COMPRIMIDOS DE 250 MG APENAS*

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tavanic 250 mg comprimidos revestidos por película  
Tavanic 500 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película de Tavanic 250 mg contém 250 mg de levofloxacina na forma de levofloxacina hemi-hidratada.

Cada comprimido revestido por película de Tavanic 500 mg contém 500 mg de levofloxacina na forma de levofloxacina hemi-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película com ranhura, branco amarelado a branco rosado.  
O comprimido pode ser dividido em metades iguais,

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tavanic está indicado em adultos para o tratamento das seguintes infeções (ver secções 4.4 e 5.1):

- Sinusite aguda bacteriana
- Exacerbação aguda da bronquite crónica
- Pneumonia adquirida na comunidade
- Infeções complicadas da pele e tecidos moles

Para as infeções previamente indicadas, o Tavanic deve ser utilizado apenas quando é considerado inadequado o uso de agentes antibacterianos que são frequentemente recomendados para o tratamento inicial destas infeções.

- Pielonefrite e infeções complicadas do trato urinário (ver secção 4.4),
- Prostatite bacteriana crónica,
- Cistite não complicada (ver secção 4.4)
- Antraz por inalação: profilaxia de pós-exposição e tratamento curativo (ver secção 4.4)

Tavanic pode também ser utilizado para completar o tratamento em doentes que mostraram melhorias durante um tratamento inicial com levofloxacina intravenosa.

Devem ser tomadas em consideração as orientações sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Os comprimidos de Tavanic são administrados uma ou duas vezes por dia. A posologia depende do tipo e gravidade da infeção e da suscetibilidade do presumível patogéneo causal.

Os comprimidos de Tavanic podem também ser utilizados para completar o tratamento em doentes que mostraram melhorias durante um tratamento inicial com levofloxacina intravenosa; devido à bioequivalência das formas oral e parentérica, pode utilizar-se a mesma posologia.

#### Posologia

As seguintes recomendações de dose podem ser utilizadas para o Tavanic:

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

<b>Indicação</b>	<b>Regime posológico</b> <i>(de acordo com a gravidade)</i>	<b>Duração do Tratamento</b>
Sinusite aguda bacteriana	500 mg uma vez por dia	10 - 14 dias
Exacerbação aguda de bronquite crónica	500 mg uma vez por dia	7 - 10 dias
Pneumonia adquirida na comunidade	500 mg uma ou duas vezes por dia	7 - 14 dias
Pielonefrite	500 mg uma vez por dia	7 - 10 dias
Infeções complicadas do trato urinário	500 mg uma vez por dia	7 - 14 dias
Cistite não complicada	250 mg uma vez por dia	3 dias
Prostatite bacteriana crónica	500 mg uma vez por dia	28 dias
Infeções complicadas da pele e tecidos moles	500 mg uma ou duas vezes por dia	7 - 14 dias
Antraz por inalação	500 mg uma vez por dia	8 semanas

#### Populações Especiais

*Compromisso da função renal (depuração da creatinina ≤ 50 mL/min)*

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

<sup>1</sup> Não são necessárias doses adicionais após hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatoria contínua (DPAC).

### *Compromisso da função hepática*

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

### *População Idosa*

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

### *População pediátrica*

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

### Modo de administração

Os comprimidos de Tavanic devem ser engolidos inteiros e com uma quantidade suficiente de líquido. Podem ser divididos pela ranhura para adaptar a dose. Os comprimidos podem ser tomados durante ou entre refeições. Os comprimidos de Tavanic devem ser tomados pelo menos 2 horas antes ou após a administração de sais de ferro, sais de zinco, antiácidos com magnésio ou alumínio, didanosina (apenas formulações de didanosina com alumínio ou magnésio e com um tampão) e sucralfato dado que pode ocorrer uma redução da absorção (ver secção 4.5).

### **4.3 Contraindicações**

Os comprimidos de levofloxacina não devem ser usados:

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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

A levofloxacina pode ser utilizada no tratamento da sinusite aguda bacteriana e na exacerbação aguda da bronquite crónica, quando estas infeções foram diagnosticadas adequadamente.

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

Antraz por inalação: a utilização no Homem é baseada em dados de sensibilidade *in vitro* do *Bacillus anthracis* e em dados experimentais em animais conjuntamente com dados limitados em humanos. Os clínicos devem seguir os documentos consensuais nacionais e/ou internacionais referentes ao tratamento do antraz.

#### *Tendinite e rutura de tendões*

Podem raramente ocorrer tendinites. Envolve na maioria das vezes o tendão de Aquiles e pode levar a uma rutura do tendão. A tendinite e a rutura de tendões, por vezes bilateral, podem ocorrer nas 48 horas após o início do tratamento com levofloxacina e têm sido notificadas até vários meses após a descontinuação do tratamento. O risco de tendinite e rutura de tendões aumenta nos doentes com mais de 60 anos, em doentes a tomar doses diárias de 1000 mg e em doentes a tomar corticoesteróides. A dose diária deve ser ajustada nos doentes idosos, com base na depuração da creatinina (ver secção 4.2). É necessária uma monitorização cuidadosa nestes doentes se for prescrita levofloxacina. Todos os doentes devem consultar o seu médico se sentirem sintomas de tendinite. Se se suspeitar de tendinite, o tratamento com levofloxacina deve ser interrompido imediatamente e deve ser iniciado tratamento apropriado (por ex., imobilização) para o tendão afetado (ver secções 4.3 e 4.8).

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

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

#### *Doentes predispostos a convulsões*

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

#### *Doentes com deficiência da G-6-fosfato desidrogenase*

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

#### *Doentes com compromisso da função renal*

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

### *Reações de hipersensibilidade*

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

### *Reações bolhosas graves*

Têm sido notificados casos de reações bolhosas graves, como a síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, com a utilização de levofloxacina (ver secção 4.8). Caso ocorram reações cutâneas e/ou das mucosas, os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico imediatamente, antes de continuar o tratamento.

### *Alterações dos níveis de glucose sérica*

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

### *Prevenção de fotosensibilização*

Tem sido notificada fotosensibilização com a levofloxacina (ver secção 4.8). Os doentes a tomar levofloxacina devem ser aconselhados a evitar a exposição direta à luz solar forte ou a radiação UV artificial (por ex., lâmpada de raios solares, solário), durante o tratamento e nas 48 horas após a descontinuação do tratamento, a fim de evitar fotosensibilização.

### *Doentes tratados com antagonistas da vitamina K*

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

### *Reações psicóticas*

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

### *Prolongamento do intervalo QT*

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

- síndrome congénito de QT prolongado;
- uso concomitante de medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ex. antiarrítmicos de classe IA e III, antidepressores tricíclicos, macrólidos e antipsicóticos);

- desequilíbrio eletrolítico não corrigido (ex. hipocaliemia, hipomagnesemia);
- doença cardíaca (ex. insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, bradicardia).

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

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

#### *Neuropatia periférica*

Em doentes tratados com fluoroquinolonas, incluindo levofloxacina, tem sido notificada neuropatia periférica sensorial ou sensoriomotora, a qual pode ter um início rápido (ver secção 4.8). A levofloxacina deve ser descontinuada se o doente experienciar sintomas de neuropatia de modo a prevenir o desenvolvimento de uma situação irreversível.

#### *Afeções hepatobiliares*

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

#### *Exacerbação de miastenia gravis*

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

#### *Alterações da visão*

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

#### *Superinfecção*

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

#### *Interferência com testes laboratoriais*

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

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

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

## Efeitos de outros medicamentos no Tavanic

### *Sais de ferro, sais de zinco, antiácidos contendo magnésio ou alumínio, didanosina*

A absorção de levofloxacina é reduzida significativamente quando se administram sais de ferro ou antiácidos contendo magnésio ou alumínio, ou didanosina (apenas formulações de didanosina com alumínio ou magnésio e com um tampão) concomitantemente com comprimidos de Tavanic. A administração concomitante de fluoroquinolonas com multivitaminas que contenham zinco parece diminuir a sua absorção oral. Recomenda-se que preparações contendo catiões bivalentes ou trivalentes tais como sais de ferro, sais de zinco, antiácidos contendo magnésio ou alumínio, ou didanosina (apenas formulações de didanosina com alumínio ou magnésio e com um tampão) não sejam tomadas nas 2 horas que seguem ou precedem a administração de comprimidos de Tavanic (ver secção 4.2). Os sais de cálcio têm um efeito mínimo na absorção oral da levofloxacina.

### *Sucralfato*

A biodisponibilidade dos comprimidos de Tavanic é reduzida significativamente quando administrados em conjunto com sucralfato. Se o doente deve tomar tanto o sucralfato como o Tavanic, é melhor administrar o sucralfato 2 horas após a administração do comprimido de Tavanic (ver secção 4.2).

### *Teofilina, fenbufeno ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides similares*

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

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

### *Probenicida e cimetidina*

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

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

### *Outra informação relevante*

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

## Efeitos do Tavanic noutros medicamentos

### *Ciclosporina*

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

### *Antagonistas da vitamina K*

Em doentes tratados com levofloxacina em associação com antagonistas da vitamina K (por ex., varfarina), foi notificado um aumento dos testes de coagulação (TP/INR) e/ou de hemorragia, que podem ser graves. Consequentemente, os testes de coagulação devem ser monitorizados nos doentes tratados com antagonistas da vitamina K (ver secção 4.4).

### *Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT*

A levofloxacina, tal como outras fluoroquinolonas, deve ser usada com precaução em doentes tratados com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ex. antiarritmicos de classe IA e III, antidepressores triciclicos, macrolidos e antipsicoticos) (ver secção 4.4 Prolongamento do intervalo QT).

### **Outra informação relevante**

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

### Outras formas de interação

#### *Refeições*

Não existe interação clinicamente relevante com os alimentos. Os comprimidos de Tavanic podem portanto ser tomados sem ter em conta a ingestão de alimentos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Os dados sobre a utilização de levofloxacina em mulheres grávidas são limitados. Estudos de reprodução em animais não mostraram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Contudo, na ausência de dados em seres humanos e devido ao risco experimental de lesões pelas fluoroquinolonas das cartilagens de organismos em crescimento, a levofloxacina não deve ser usada em mulheres grávidas (ver secções 4.3 e 5.3).

### Amamentação

O Tavanic está contraindicado em mulheres que amamentam. Não existe informação suficiente relativa à excreção da levofloxacina no leite humano; no entanto, outras fluoroquinolonas são excretadas no leite materno. Na ausência de dados em seres humanos e devido ao risco experimental de lesões pelas fluoroquinolonas das cartilagens articulares de organismos em crescimento, a levofloxacina não deve ser usada em mulheres que amamentam (ver secções 4.3 e 5.1).

### Fertilidade

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

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

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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

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

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

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$ )	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações		Infeções fúngicas incluindo infeção por Candida Resistência patogénica		
Doenças do sangue e sistema linfático		Leucopenia Eosinofilia	Trombocitopenia Neutropenia	Pancitopenia Agranulocitose Anemia hemolítica
Doenças do sistema imunitário			Angioedema Hipersensibilidade (ver secção 4.4)	Choque anafilático <sup>a</sup> Choque anafilactóide <sup>a</sup> (ver secção 4.4)
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia	Hipoglicemia particularmente em diabéticos (ver secção 4.4)	Hiperglicemia Coma hipoglicémico (ver secção 4.4)
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Ansiedade Estado confusional Nervosismo	Reações psicóticas (com por ex. alucinações, paranoia) Depressão Agitação Sonhos anormais Pesadelos	Reações psicóticas com comportamentos autodestrutivos, tais como ideação ou comportamento suicida (ver secção 4.4)

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

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes (≥1/100 to &lt;1/10 )</b>	<b>Pouco frequentes (≥1/1,000 to &lt;1/100)</b>	<b>Raros (≥1/10,000 to &lt;1/1,000)</b>	<b>Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)</b>
Doenças Gastrointestinais	Diarreia Vômitos Náusea	Dor abdominal Dispepsia Flatulência Obstipação		Diarreia – diarreia sanguinolenta que, em casos muito raros, pode ser indicativa de enterocolite, incluindo colite pseudomembranosa (ver secção 4.4) Pancreatite
Afeções hepatobiliares	Aumento das enzimas hepáticas (ALT/AST, fosfatase alcalina, GGT)	Aumento da bilirubina sérica		Icterícia e dano hepático grave, incluindo casos de insuficiência hepática aguda fatal, principalmente em doentes com doenças subjacentes graves (ver secção 4.4). Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas <sup>b</sup>		Erupção cutânea Prurido Urticária Hiperhidros e		Necrólise epidérmica tóxica Síndrome Stevens-Johnson Eritema multiforme Reação de fotosensibilidade (ver secção 4.4) Vasculite leucocitoclástica Estomatite
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia Mialgia	Alterações nos tendões (ver secção 4.3 e 4.4) incluindo tendinite (por ex. Tendão de Aquiles) Fraqueza muscular que pode ser de especial importância em doentes com miastenia gravis (ver secção 4.4 )	Rabdomiólise Rutura de tendões (por ex. tendão de Aquiles) (ver secções 4.3 e 4.4) Rutura de ligamentos Rutura muscular Artrite
Doenças renais e urinárias		Aumento da creatinina sérica	Insuficiência renal aguda (ex. devido a nefrite intersticial)	

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes (<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Pouco frequentes (<math>\geq 1/1,000</math> to <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raros (<math>\geq 1/10,000</math> to <math>&lt; 1/1,000</math>)</b>	<b>Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)</b>
Perturbações gerais e no local de administração	<i>Aplicável apenas à formulação iv:</i> Reação no local de infusão (dor, vermelhidão)	Astenia	Pirexia	Dor (incluindo dor nas costas, peito e extremidades)

<sup>a</sup> Reações anafiláticas e anafilactóides podem por vezes ocorrer mesmo após a primeira dose

<sup>b</sup> Reações mucocutâneas podem por vezes ocorrer mesmo após a primeira dose

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

- ataques de porfíria em doentes com porfíria.

#### 4.9 Sobredosagem

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

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

No caso de sobredosagem, deve ser implementado tratamento sintomático. Deve ser utilizada monitorização com ECG devido à possibilidade do prolongamento do intervalo QT. Podem ser usados antiácidos para proteção da mucosa gástrica. A hemodiálise, incluindo diálise peritoneal e DPAC não são eficazes na remoção de levofloxacina do organismo. Não existe antídoto específico.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.10 – Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Quinolonas.  
Código ATC: J01MA12

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

#### *Mecanismo de ação*

Como agente antibacteriano fluoroquinolona, a levofloxacina atua no complexo girase ADN-ADN e na topoisomerase IV.

### Relação PK/PD

O grau de atividade bactericida de levofloxacina depende do rácio entre a concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ) ou a área sob a curva (AUC) e a concentração inibitória mínima.

### Mecanismo de resistência

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

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

### Limites de suscetibilidade

Os limites de CIM recomendados pela EUCAST para a levofloxacina, separando os organismos sensíveis dos com sensibilidade intermédia e os organismos com sensibilidade intermédia dos organismos resistentes, estão apresentados na tabela seguinte, para os testes CIM (mg/L).

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

Agente patogénico	Sensível	Resistente
Enterobacteriaceae	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Acinobacter spp.</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	$\leq 2$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L
<i>H. influenzae</i> <sup>2,3</sup>	$\leq 1$ mg/L	$> 1$ mg/L
<i>M. catarrhalis</i> <sup>3</sup>	$\leq 1$ mg/L	$> 1$ mg/L
Limites para espécies não comuns <sup>4</sup>	$\leq 1$ mg/L	$> 2$ mg/L

<sup>1</sup> Os limites estão relacionados com doses terapêuticas elevadas.

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

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

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

A prevalência da resistência pode variar geograficamente e ao longo do tempo para espécies selecionadas, e é desejável informação local sobre a resistência, particularmente no tratamento de infeções graves. Quando necessário, deve procurar-se ajuda de um especialista quando a prevalência

de resistência local é tal, que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

#### **Espécies frequentemente sensíveis**

##### **Bactérias aeróbias Gram-positivas**

*Bacillus anthracis*  
*Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina  
*Staphylococcus saprophyticus*  
Streptococci, grupo C e G  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

##### **Bactérias aeróbias Gram-negativas**

*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus para-influenzae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia rettgeri*

##### **Bactérias anaeróbias**

*Peptostreptococcus*

##### **Outras**

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

#### **Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema**

##### **Bactérias aeróbias Gram-positivas**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina<sup>#</sup>  
*Staphylococcus spp* coagulase negativa

##### **Bactérias aeróbias Gram-negativas**

*Acinetobacter baumannii*  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Morganella morganii*  
*Proteus mirabilis*

*Providencia stuartii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*

**Bactérias anaeróbias**

*Bacteroides fragilis*

**Espécies com resistência intrínseca**

**Bactérias aeróbias Gram-positivas**

*Enterococcus faecium*

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

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

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

Os alimentos têm pouco efeito sobre a absorção da levofloxacina.

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

### Distribuição

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

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

### *Penetração nos tecidos e fluidos corporais:*

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

### Biotransformação

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

### Eliminação

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

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

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

#### Linearidade

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

#### Populações especiais

##### *Indivíduos com insuficiência renal*

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

Farmacocinética na insuficiência renal, seguindo uma dose oral única de 500 mg:

Cl <sub>cr</sub> [mL/min]	<20	20 - 49	50 - 80
Cl <sub>R</sub> [mL/min]	13	26	57
t <sub>1/2</sub> [h]	35	27	9

##### *Indivíduos idosos*

Não existem diferenças significativas na farmacocinética da levofloxacina entre indivíduos jovens e idosos, exceto aquelas associadas às diferenças na depuração da creatinina.

##### *Diferença entre sexos*

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos, tendo em conta estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, não revelaram riscos especiais para o Homem.

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

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

genotóxico.

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

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

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Os comprimidos de Tavanic 250 mg contêm os seguintes excipientes para um peso de 315 mg:  
Os comprimidos de Tavanic 500 mg contêm os seguintes excipientes para um peso de 630:

#### ***Núcleo do comprimido:***

Crospovidona  
Hipromelose  
Celulose microcristalina  
Fumarato sódico de estearilo

#### ***Revestimento do comprimido:***

Hipromelose  
Dióxido de titânio (E171)  
Talco  
Macrogol  
Óxido férrico amarelo (E172)  
Óxido férrico vermelho (E 172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PVC /alumínio contendo comprimidos revestidos por película.

Embalagens para os comprimidos de 250 mg: 1, 3, 5, 7, 10, 50 e 200 comprimidos.

Embalagens para os comprimidos de 500 mg: 1, 5, 7, 10, 50, 200 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

A ranhura permite a adaptação da dose em doentes com compromisso da função renal.

Como para todos os medicamentos, qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

[Para ser completado nacionalmente]

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Para ser completado nacionalmente]

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

Data da primeira autorização: [Para ser completado nacionalmente]

Data da última renovação: [Para ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[Para ser completado nacionalmente]

## **ROTULAGEM**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### CARTÃO/CAIXA

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tavanic 250 mg comprimido revestido por película  
Tavanic 500 mg comprimido revestido por película  
levofloxacina

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de levofloxacina na forma de levofloxacina hemi-hidratada  
Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de levofloxacina na forma de levofloxacina hemi-hidratada

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Para os comprimidos de 250 mg:  
1 comprimido revestido por película  
3 comprimidos revestidos por película  
5 comprimidos revestidos por película  
7 comprimidos revestidos por película  
10 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
200 comprimidos revestidos por película

Para os comprimidos de 500 mg:  
1 comprimido revestido por película  
5 comprimidos revestidos por película  
7 comprimidos revestidos por película  
10 comprimidos revestidos por película  
50 comprimidos revestidos por película  
200 comprimidos revestidos por película

#### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Tomar de acordo com a indicação do seu médico.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Val

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Para ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Para ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[Para ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[Para ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[Para ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”**

**PVC/FOLHA DE ALUMÍNIO/BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tavanic 250 mg comprimido revestido por película  
Tavanic 500 mg comprimido revestido por película  
levofloxacina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Para ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Val

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**FOLHETO INFORMATIVO**

**Folheto informativo: informação para o utilizador**  
**Tavanic, 250 mg comprimidos revestidos por película**  
**Tavanic, 500 mg comprimidos revestidos por película**

levofloxacina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**O que contém este folheto:**

1. O que é Tavanic comprimidos e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tavanic comprimidos
3. Como tomar Tavanic comprimidos
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tavanic comprimidos
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**1. O que é Tavanic comprimidos e para que é utilizado**

O nome do medicamento é Tavanic comprimidos. Os comprimidos de Tavanic contêm uma substância chamada levofloxacina. Esta pertence a um grupo de medicamentos designados de antibióticos. A levofloxacina é um antibiótico da família das quinolonas. Funciona ao atacar as bactérias responsáveis pela infeção no seu organismo.

Os comprimidos de Tavanic podem ser utilizados no tratamento de infeções:

- dos seios nasais
- dos pulmões, em pessoas com dificuldades respiratórias de longa duração ou pneumonia
- do trato urinário, incluindo os rins e a bexiga
- da próstata, caso tenha uma infeção prolongada
- da pele e por baixo da pele, incluindo músculos. Isto é frequentemente designado como “tecidos moles”

Em algumas situações especiais, o Tavanic comprimidos pode ser usado para diminuir a possibilidade de contrair uma doença pulmonar chamada antraz ou o agravamento da doença depois de exposto à bactéria causadora do antraz.

**2. O que precisa de saber antes de tomar Tavanic comprimidos**

**Não tome este medicamento e diga ao seu médico se:**

- tem alergia (hipersensibilidade) à levofloxacina, ou a outro antibiótico das quinolonas tal como moxifloxacina, ciprofloxacina ou ofloxacina, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).  
Sinais de reação alérgica incluem: erupção cutânea, problemas em respirar ou em deglutir, inchaço dos lábios, da face, da garganta ou da língua

- teve alguma vez epilepsia
- tiver tido problemas de tendões tais como tendinite relacionados com tratamento com um antibiótico do grupo das quinolonas. Um tendão é um ligamento que liga o músculo ao esqueleto
- é criança ou adolescente em crescimento
- estiver grávida, se pensa que pode estar grávida ou que poderá a vir a engravidar
- estiver a amamentar

Não tome este medicamento se qualquer destas descrições se aplica a si. Caso não tenha a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Tavanic.

### **Advertências e precauções**

**Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento se:**

- tem 60 anos de idade ou mais
- está a utilizar corticosteroides, designados por vezes de esteroides (ver secção “Outros medicamentos e Tavanic”)
- alguma vez teve um ataque (convulsão)
- teve alguma lesão no seu cérebro devido a um AVC ou outra lesão cerebral
- tem problemas renais
- tem algo conhecido como “deficiência de glucose – 6 – fosfatase desidrogenase”. Existe maior probabilidade de ocorrência de problemas com o seu sangue enquanto estiver a tomar este medicamento
- alguma vez teve problemas mentais
- alguma vez teve problemas cardíacos: deve ter-se especial cuidado quando se utiliza este tipo de medicamentos, se nasceu com ou se tem história familiar de intervalo QT prolongado (ver no ECG, eletrocardiograma), tem um desequilíbrio de sais no sangue (especialmente níveis baixos de potássio ou magnésio no sangue), tem um ritmo cardíaco lento (denominado “bradicardia”), tem coração fraco (insuficiência cardíaca), tem história de ataque cardíaco (enfarte do miocárdio), é do sexo feminino ou idoso e está a tomar outros medicamentos que provocam alterações anormais no ECG (ver secção “Outros medicamentos e Tavanic”)
- é diabético
- alguma vez teve problemas no fígado
- tem miastenia gravis

Se não estiver certo de que alguma das anteriores se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Tavanic.

### **Outros medicamentos e Tavanic**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque o Tavanic pode afetar o modo como os outros medicamentos atuam. Além disso, outros medicamentos podem afetar o modo como o Tavanic atua.

**Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar os seguintes medicamentos. Isto porque pode aumentar a possibilidade de ter efeitos secundários, quando tomar com Tavanic:**

- Corticosteroides, designados por vezes de esteroides – utilizados em inflamações. Poderá ocorrer com maior facilidade inflamação e/ou rutura dos seus tendões.
- Varfarina – utilizada para fluidificar o sangue. Poderá ter com maior facilidade uma hemorragia (perda de sangue). O seu médico poderá ter de realizar testes sanguíneos para verificar como coagula o seu sangue.
- Teofilina – utilizada para problemas respiratórios. Poderá ter com maior facilidade uma convulsão ao tomá-los com Tavanic.
- Anti-inflamatórios não esteroides (AINE’s) – utilizados na dor e em situações de inflamação tais como aspirina, ibuprofeno, fenbufeno, cetoprofeno e indometacina. Poderá ter com maior facilidade uma convulsão ao tomá-los com Tavanic.

- Ciclosporina – utilizada após transplante de órgãos. Poderá ter efeitos secundários da ciclosporina com maior facilidade.
- Medicamentos conhecidos por afetar o batimento cardíaco. Estes incluem medicamentos utilizados em situações anormais de ritmo cardíaco (antiarritmicos tais como quinidina, hidroquinidina, disopiramida, sotalol, dofetilida, ibutilida e amiodarona), em depressão (antidepressivos tricíclicos tais como a amitriptilina e imipramina), para desordens psiquiátricas (antipsicóticos) e para infeções bacterianas (antibióticos “macrólidos” tais como eritromicina, azitromicina e claritromicina).
- Probenecide – utilizado na gota e cimetidina – utilizada em úlceras e acidez gástrica. Deverão ser tidas precauções especiais quando se tomar qualquer destes medicamentos em simultâneo com Tavanic. Se tem problemas renais, o seu médico poderá ter de lhe reduzir a dose.

**Não tome os comprimidos de Tavanic ao mesmo tempo com os seguintes medicamentos. Isto porque pode afetar o modo como os comprimidos de Tavanic atuam:**

- Comprimidos com ferro (para a anemia), suplementos com zinco, antiácidos com magnésio ou alumínio (para a azia ou acidez gástrica), didanosina ou sucralfato (para úlceras estomocais). Ver secção 3 “Se já estiver a tomar comprimidos com ferro, suplementos de zinco, antiácidos, didanosina ou sucralfato” a seguir descrita.

**Testes de urina para opiáceos**

Os testes à urina podem resultar em “falsos-positivos” para alguns medicamentos utilizados no tratamento da dor forte designados “opiáceos” em indivíduos a tomar Tavanic. Se o seu médico lhe disser para fazer teste à urina, informe-o de que está a tomar Tavanic.

**Teste de tuberculose**

Este medicamento pode provocar resultados “falsos-negativos” em alguns testes laboratoriais para pesquisa da bactéria que causa tuberculose.

**Gravidez e amamentação**

Não tome este medicamento se:

- estiver grávida, a planear engravidar ou pense estar grávida
- estiver a amamentar ou a planear amamentar

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

Poderá vir a ter efeitos secundários ao tomar este medicamento, incluindo sentir-se tonto, sonolento, vertigens ou alterações na sua visão. Alguns destes efeitos secundários podem afetar a sua capacidade de concentração e velocidade de reação. Caso isto aconteça, não conduza ou realize qualquer trabalho que requeira um elevado nível de atenção.

**3. Como tomar Tavanic comprimidos**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

**Tomar este medicamento**

- Tome este medicamento via oral
- Engula o comprimido inteiro com um copo de água
- Os comprimidos devem ser tomados durante as refeições ou em qualquer altura entre refeições

**Proteja a sua pele da luz solar**

Proteja-se do contacto direto com a luz solar enquanto estiver a tomar este medicamento e até 2 dias após parar de o tomar.. Isto porque a sua pele estará mais sensível ao sol e pode queimar, picar ou ficar em bolhas, caso não tome as seguintes precauções:

- Assegure-se de que usa um protetor solar de elevada proteção
- Utilize sempre um chapéu e roupas que cubram os seus braços e pernas
- Não frequente solários

**Se já estiver a tomar comprimidos com ferro, suplementos com zinco, antiácidos, didanosina ou sucralfato**

- Não tome estes medicamentos em simultâneo com Tavanic. Tome-os pelo menos 2 horas antes ou depois dos comprimidos de Tavanic.

**Quanto tomar**

- O seu médico irá decidir quantos comprimidos de Tavanic deverá tomar
- A dose dependerá no tipo de infeção que tenha e onde se localiza no seu corpo
- A duração do tratamento dependerá da gravidade da sua infeção
- Se acha que o efeito do medicamento é demasiado forte ou demasiado fraco, não altere por si a dose, pergunte ao seu médico

**Adultos e idosos**

**Infeções dos seios nasais**

- 2 comprimidos de Tavanic 250 mg, uma vez por dia
- Ou, 1 comprimido de Tavanic 500 mg, uma vez por dia

**Infeções pulmonares, em indivíduos com dificuldades respiratórias de longa duração**

- 2 comprimidos de Tavanic 250 mg, uma vez por dia
- Ou 1 comprimido de Tavanic 500 mg, uma vez por dia

**Pneumonia**

- 2 comprimidos de Tavanic 250 mg, uma ou duas vezes por dia
- Ou, 1 comprimido de Tavanic 500 mg, uma ou duas vezes por dia

**Infeções do trato urinário, incluindo rins ou bexiga**

- 1 ou 2 comprimidos de Tavanic 250 mg, por dia
- Ou, ½ ou 1 comprimido de Tavanic 500 mg, por dia

**Infeções na próstata**

- 2 comprimidos de Tavanic 250 mg, uma vez por dia
- Ou, 1 comprimido de Tavanic 500 mg, uma vez por dia

**Infeções na pele e por baixo da pele, incluindo músculos**

- 2 comprimidos de Tavanic 250 mg, uma ou duas vezes por dia
- Ou, 1 comprimido de Tavanic 500 mg, uma ou duas vezes por dia

**Adultos e idosos com problemas renais**

O seu médico pode necessitar de lhe dar uma dose mais baixa.

**Utilização em crianças e adolescentes**

Este medicamento não deve ser dado a crianças ou adolescentes.

**Se tomar mais Tavanic comprimidos do que deveria**

Se tomou acidentalmente mais comprimidos do que deveria, informe o seu médico ou procure aconselhamento médico imediatamente. Leve a embalagem deste medicamento consigo. Isto para que

o médico saiba o que tomou. Os seguintes efeitos poderão ocorrer: convulsões, sentir-se confuso, tonto, com menos consciência, tremores e problemas cardíacos – conduzindo a batimentos cardíacos irregulares e também sentir-se enjoado (náuseas) ou com sensação de ardor no estômago.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Tavanic comprimidos**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar, a não ser que esteja quase na hora da toma seguinte.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Tavanic comprimidos**

Não pare de tomar Tavanic apenas porque se sente melhor. É importante que complete o tratamento conforme o médico lhe prescreveu. Se parar de tomar os comprimidos demasiado cedo, a infeção pode voltar, o seu estado pode agravar-se ou a bactéria pode tornar-se resistente ao medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados e desaparecem após um espaço curto de tempo.

**Páre de tomar Tavanic e consulte o seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente caso sinta algum dos seguintes efeitos secundários:**

##### **Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10,000 pessoas)**

- Se tiver uma reação alérgica. Os sinais podem incluir: erupção cutânea, ou problemas em respirar ou em deglutir, inchaço dos lábios, da face, garganta e língua

**Páre de tomar Tavanic e consulte o seu médico imediatamente caso sinta algum dos seguintes efeitos secundários graves – pode necessitar de tratamento médico urgente:**

##### **Raros (podem afetar até 1 em cada 1,000 pessoas)**

- Diarreia aquosa que possa ter vestígios de sangue, possivelmente acompanhada de espasmos no estômago e temperatura elevada. Estes podem ser sinais de problemas intestinais graves
- Dor ou inflamação nos tendões ou ligamentos, que podem dar origem a rutura. O tendão de Aquiles é afetado com alguma frequência e em alguns casos, o tendão pode romper
- Espasmos (convulsões)

##### **Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10,000 pessoas)**

- Ardor, formigueiro, dor e entorpecimento. Estes podem ser sinais de algo chamado de “neuropatia”

##### **Outros:**

- Erupção cutânea grave que pode incluir bolhas ou descamação da pele ao redor dos seus lábios, olhos, boca, nariz e órgãos genitais
- Perda de apetite, pele e olhos a ficarem com coloração amarela, urina com coloração escura, comichão, barriga (abdómen) mole. Estes podem ser sinais de problemas no fígado que podem incluir insuficiência hepática fatal

Se ocorrer uma diminuição da visão ou se se verificarem quaisquer efeitos a nível ocular enquanto toma Tavanic, deve consultar imediatamente um oftalmologista.

**Informe o seu médico se algum dos seguintes efeitos secundários se torne grave ou se mantenha por mais do que alguns dias:**

**Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- Problemas de sono
- Dores de cabeça, tonturas
- Sentir-se enjoado (nauseado) e diarreia
- Aumento nos níveis de algumas enzimas do fígado no seu sangue

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

- Alterações no número de outras bactérias ou fungos, infeção por fungos denominados Cândida, que podem necessitar de tratamento
- Alterações no número de glóbulos brancos em alguns resultados de análises ao sangue (leucopénia, eosinofilia)
- Sentir-se em stress (ansiedade), sentir-se confuso, sentir-se nervoso, sentir-se ensonado, com tremores, sensação de de andar à roda (vertigens)
- Falta de ar (dispneia)
- Alterações de paladar, perda de apetite, distúrbios no estômago ou indigestão (dispepsia), ou dor na área do estômago, sentir-se inchado (flatulência) ou obstipação
- Comichão e erupção cutânea, comichão grave ou picadas (designada de urticária), transpirar em demasia (hiperhidrose)
- Dor nas articulações ou dores musculares
- Testes ao sangue podem revelar resultados invulgares devido a problemas nos rins (aumento da bilirrubina) e no fígado (aumento da creatinina)
- Fraqueza geral

**Raros (podem afetar até 1 em cada 1,000 pessoas)**

- Nódos negros e hemorragia fácil devido a uma diminuição no número de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia)
- Diminuição do número de glóbulos brancos (neutropenia)
- Resposta imunitária exagerada (hipersensibilidade)
- Diminuição dos níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia). Isto é importante em indivíduos com diabetes
- Ouvir ou ver coisas que não estão presentes (alucinações, paranoia), alterações na opinião e nos pensamentos (reações psicóticas) com possibilidade de ter pensamentos ou ações suicidas
- Sentir-se depressivo, com problemas mentais, sentir-se inquieto (agitado), sonhos anormais ou pesadelos
- Formigueiro nas mãos e nos pés (parestesia)
- Problemas com a audição (zumbido nos ouvidos) ou com a visão (visão turva)
- Batimento cardíaco involuntariamente acelerado (taquicardia) ou pressão arterial baixa (hipotensão)
- Fraqueza muscular. Isto é importante em indivíduos com Miastenia Gravis (uma doença rara do sistemas nervoso)
- Alterações no funcionamento dos seus rins e ocasionalmente, falência renal que podem dever-se a uma reação alérgica renal designada de nefrite intersticial
- Febre

**Outros efeitos secundários incluem:**

- Diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia). Isto pode tornar a pele pálida ou amarela devido a anomalias dos glóbulos vermelhos e diminuição, no geral, de todos os tipos de células sanguíneas (pancitopenia)
- Febre, garganta inflamada e um sentimento geral de mau estar que não desaparece. Isto pode dever-se a uma diminuição do número de glóbulos brancos (agranulocitose)
- Perda de circulação (reação do tipo choque anafilático)
- Aumento dos níveis de açúcar no sangue (hiperglicemia) ou diminuição dos níveis de glucose no sangue conduzindo a uma situação de coma (coma hipoglicémico) . Isto é importante em indivíduos com diabetes
- Alterações no cheiro, perda de paladar e cheiro (parosmia, anosmia, ageusia)
- Problemas em se movimentar e em andar (discinésia, desordens extrapiramidais)
- Perda temporária de consciência ou postura (síncope)
- Perda temporária de visão
- Comprometimento ou perda da audição
- Ritmo cardíaco invulgarmente acelerado, ritmo cardíaco irregular possivelmente fatal incluindo paragem cardíaca, alteração do ritmo cardíaco (chamado “prolongamento do intervalo QT”, verificado no ECG, eletrocardiograma)
- Dificuldade em respirar ou pieira (broncoespasmo)
- Reações alérgicas nos pulmões
- Pancreatite
- Inflamação do fígado (hepatite)
- Sensibilidade da pele ao sol e à luz ultravioleta aumentada
- Inflamação nos seus vasos sanguíneos que transportam o sangue no seu corpo devido a reações alérgicas (vasculite)
- Inflamação da (estomatite)
- Rutura e destruição muscular (rabdomiólise)
- Vermelhidão e inchaço das articulações (artrite)
- Dor, incluindo dor nas costas, peito e nas extremidades
- Ataques de porfíria em indivíduos que já a têm (uma doença metabólica rara)
- Dor de cabeça persistente com ou sem visão turva (hipertensão intracraniana benigna)

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto.

**5. Como conservar Tavanic comprimidos**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de armazenamento, mas o melhor será manter os comprimidos de Tavanic nos blisters originais e a embalagem num local seco.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Tavanic comprimidos**

A substância ativa é levofloxacina. Cada comprimido de Tavanic 250 mg contém 250 mg de levofloxacina e cada comprimido de Tavanic 500 mg contém 500 mg de levofloxacina.

Os outros componentes são:

- No núcleo do comprimido: crospovidona, hipromelose, celulose microcristalina e fumarato de sódico de estearilo.
- No revestimento do comprimido: hipromelose, dióxido de titânio (E171), talco, macrogol, óxido férrico amarelo (E172) e óxido férrico vermelho (E 172).

### **Qual o aspeto de Tavanic comprimidos e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos de Tavanic destinam-se a uso oral. Os comprimidos são oblongos, com ranhura e com uma cor de amarelo pálido a avermelhado.

O Tavanic 250 mg encontra-se disponível em embalagens com 1, 3, 5, 7, 10, 50 e 200 comprimidos. O Tavanic 500 mg encontra-se disponível em embalagens com 1, 5, 7, 10, 50, 200 e 500 comprimidos. Nem todas as apresentações podem ser comercializadas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

[Para ser completado nacionalmente]

#### **Fabricante**

[Para ser completado nacionalmente]

### **Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

Tavanic

Este folheto não contém toda a informação sobre este medicamento. Se tiver alguma dúvida, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

[Para ser completado nacionalmente]