



1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Левифлоксацин 250 мг Таблетки*

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою містить 250 мг Левифлоксацину (у вигляді гемігідрату). Повний список допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Світло-рожевого кольору, у формі капсули, двоопуклі таблетки з плівковою оболонкою, з тисненням "250" на одному боці та рівною поверхнею на іншому боці.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Левифлоксацин 250 мг Таблетки показаний у поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами для лікування всіх форм туберкульозу, спричиненого мікобактеріями туберкульозу.

Левифлоксацин 250 мг Таблетки застосовують лише як антимікобактеріальний препарат другої лінії терапії, коли антимікобактеріальні препарати першої лінії не підходять через резистентність або непереносимість.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо лікування та рекомендації щодо туберкульозу, на прикладі ВОЗ.

4.2 Спосіб застосування та дози

Дорослі та підлітки:

Рекомендована добова доза становить 750 мг для пацієнтів вагою від 30 кг до 45,9 кг, - 1000 мг для пацієнтів вагою 46 кг і більше.

Діти віком від 5 років та старше:

Рекомендована добова доза становить 10 – 15 мг/кг/добу, один раз на добу

Вага тіла в кг	Щоденна кількість Левифлоксацину 250 мг Таблетки
16-23	1 таблетка 1 раз на добу
24-30	1 та ½ таблетки 1 раз на добу

Левифлоксацин 250 мг Таблетки не підходять для дітей у віці до 5 років.

Левифлоксацин не рекомендується дітям до 10 кг.

* Торгові назви не прекваліфіковані ВООЗ. Це національний орган з регулювання лікарських засобів (NMRA). У даному WHOPAR власна назва наведена лише як приклад.



Порушення функції нирок:

Для пацієнтів з розрахунковим кліренсом креатиніну ≤ 30 мл/хв, що знаходяться на гемодіалізі або без нього дозу слід зменшити до 750-1000 мг, що приймається три рази на тиждень.

Порушення функції печінки:

Не потрібно коригувати дозування.

Літні люди

Не потрібно коригувати дозування людям похилого віку, окрім, встановленого врахування функції нирок.

Спосіб введення

Левифлоксацин 250 мг Таблетки слід ковтати цілими з достатньою кількістю рідини. Таблетки можна приймати незалежно від їжі. (див. також розділ 4.5).

4.3 Протипоказання

Левифлоксацин 250 мг Таблетки протипоказаний:

- у пацієнтів з гіперчутливістю до левифлоксацину, інших хінолонів або до будь-яких допоміжних речовин, що перелічено в 6.1
- у хворих на епілепсію
- у пацієнтів із захворюваннями сухожилів в анамнезі, пов'язаними з введенням фторхінолону
- у жінок, що годують груддю.

4.4 Спеціальні застереження та спеціальні запобіжні заходи для використання

Тендиніт та розриви сухожилів

Рідко можуть траплятися випадки тендиніту, що може призвести до розриву сухожилля. Найчастіше це стосується ахіллового сухожилля. Тендиніт може виникати в будь-який час терапії, а також через кілька місяців припинення прийому лікування. Ризик тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, у пацієнтів, які отримують препарат у дозах 1000 мг на добу, та у пацієнтів, які приймають кортикостероїди. Для пацієнтів літнього віку слід коригувати добову дозу препарату залежно від кліренсу креатиніну (див. розділ 4.2). Необхідне ретельне спостереження за такими пацієнтами, що приймають Левифлоксацин 250 мг Таблетки. Пацієнтам слід проконсультуватися з лікарем, якщо у них з'явилися симптоми тендиніту. При підозрі на тендиніт терапію Левифлоксацин 250 мг Таблетки потрібно негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад забезпечити іммобілізацію сухожилля) для ураженого сухожилля (див. розділи 4.3 та 4.8).

Захворювання, викликані Clostridium difficile

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/чи геморагічна, під час чи після лікування препаратом Левифлоксацин, може бути симптомом хвороби, викликаной Clostridium difficile, найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити застосування препарату Левифлоксацин, а пацієнтам слід без затримки застосовувати підтримувальні засоби і, якщо потрібно, специфічну терапію (наприклад, пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом

Левифлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ 4.3) і як



і інші хінолони, препарат слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, таким як пацієнти з ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими засобами чи ліками, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), такими як теофілін (див. розділ 4.5). У разі появи судом лікування Левовфлоксацином слід припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можуть бути схильними до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, тому левовфлоксацин їм слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Оскільки левовфлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози Левовфлоксацин 250 мг Таблетки для хворих із послабленою функцією нирок (див. розділ 4.2).

Реакції гіперчутливості

Левовфлоксацин може час від часу викликати серйозні потенційно летальні реакції підвищеної чутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк аж до анафілактичного шоку) після застосування початкової дози (див. розділ 4.8). У цьому випадку пацієнтам слід припинити лікування негайно.

Важкі бульозні реакції

При застосуванні Левовфлоксацину повідомлялося про виникнення важких бульозних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (див. розділ 4.8). При виникненні будь-яких реакцій з боку шкіри та/або слизових оболонок слід негайно звернутися до лікаря.

Дисглікемія

Як і при застосуванні усіх хінолонів, повідомлялося про випадки змін з боку рівня глюкози в крові, серед яких були випадки гіпоглікемії, так і випадки гіперглікемії, що спостерігалися, як правило, у пацієнтів з цукровим діабетом, які отримували супутню терапію пероральним цукрознижувальним препаратом (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Повідомлялося про випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів з цукровим діабетом рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози в крові (див. розділ 4.8).

Профілактика фотосенсибілізації

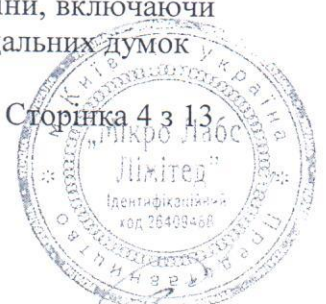
Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при прийомі левовфлоксацину, з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується без особливої потреби піддаватися дії сильних сонячних променів чи штучного ультрафіолетового випромінювання (наприклад, лампи штучного ультрафіолетового випромінювання, солярій), щоб запобігти фотосенсибілізації.

Пацієнти, які отримують антагоністи вітаміну К

Оскільки можливе збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) і/або кровотеча у пацієнтів, які приймають Левовфлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад варфарином), показники коагуляційних тестів слід контролювати, якщо ці лікарські засоби застосовують одночасно (див. розділ 4.5).

Психотичні реакції

Повідомлялося про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хіноліни, включаючи левовфлоксацин. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок



та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину (див. розділ 4.8). У випадку, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

Слід з обережністю ставитися до застосування фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, пацієнтам з факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як:

- вроджений синдром подовження інтервалу QT;
- супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічних засобів класу IA та III, трициклічних антидепресантів, макролідів);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад гіпокаліємія, гіпомagneмія);
- літній вік пацієнта;
- хвороба серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. У зв'язку з цим необхідно з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам цих груп.

Периферична нейропатія

Повідомлялося про випадки сенсорної або сенсомоторної периферичної нейропатії, яка може швидко наставати, у пацієнтів, які приймали фторхінолони, які можуть бути швидкими в своєму початку. Прийом Левовфлоксацину 250 мг Таблетки, можна продовжувати тоді, коли користь переважає ризику щодо незворотних змін в нейропатії.

Пацієнти з myasthenia gravis

Левовфлоксацин слід застосовувати з обережністю пацієнтам з *myasthenia gravis* через симптоми, що можуть посилюватись. Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, мають ефект нервово-м'язової блокади та можуть посилювати м'язову слабкість у пацієнтів з *myasthenia gravis*. У післяреєстраційному періоді серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки та стани, що потребували заходів з підтримки дихання були пов'язані із застосуванням фторхінолонів у пацієнтів з *myasthenia gravis*.

Гепатобіліарні порушення

При застосуванні левофлоксацину (переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад, сепсисом) повідомлялося про випадки некрозу печінки аж до печінкової недостатності з летальним наслідком (див. розділ 4.8). Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі прояви та симптоми хвороби печінки як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або болі у ділянці живота.

Порушення зору

Якщо виникають будь-які порушення зору або побічні реакції з боку органів зору, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи 4.7 та 4.8).

Суперінфекція

Застосування левофлоксацину, особливо тривале, може призводити до надмірного росту нечутливих (резистентних) до препарату мікроорганізмів. Якщо на тлі терапії розвивається суперінфекція, необхідно застосувати належні заходи.

Вплив на результати лабораторних досліджень

У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може дати хибно-



позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати на опіати, отримані при скринінговому тесті, за допомогою більш специфічних методів. Левовфлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і у зв'язку з цим призводити до хибно-негативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Педіатрична популяція

Через несприятливий вплив на хрящі у неповнолітніх тварин (див. розділ 5.3) та обмежену документацію щодо безпеки та відповідні коригування дози, левовфлоксацин слід застосовувати лише в дітей та підлітків з інфекцією *M. Tuberculosis*, якщо вважається, що користь перевищує ризик і альтернатив для лікування немає.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.

Солі заліза, солі цинку, антациди, що містять магній або алюміній, диданозин.

Всмоктування левовфлоксацину значно знижується при застосуванні солей заліза, магній- або алюмінієвих антацидів або диданозину (це стосується лише лікарських форм диданозину з алюміній- або магнійвмісними буферними засобами) одночасно із препаратом Левовфлоксацин 250 мг Таблетки. Одночасне застосування фторхінолонів та мультивітамінних препаратів, що містять цинк, знижує їх абсорбцію після перорального прийому. Рекомендується не застосовувати препарати, які містять двовалентні чи тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку, магній- або алюмінійвмісні антациди або диданозин (це стосується лише лікарських форм диданозину з алюміній- або магнійвмісними буферними засобами), протягом 2 годин до або після прийому препарату Левовфлоксацин 250 мг Таблетки.

Сукральфат

Біодоступність Левовфлоксацину значно зменшується при одночасному застосуванні з сукральфатом. Якщо пацієнтові необхідно отримувати як сукральфат, так і Левовфлоксацин, краще приймати сукральфат через 2 години після прийому таблеток Левовфлоксацин 250 мг Таблетки.

Теофілін

У клінічному дослідженні фармакокінетичної взаємодії левовфлоксацину з теофіліном не було виявлено. Проте можливе суттєве зниження судомного порогу при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном.

НПЗП

Одночасне застосування з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) може підвищити ризик виникнення токсичності для центральної нервової системи, іноді пов'язаної з використанням фторхінолону. Найчастіше повідомлялося про взаємодію з еноксацином. Це може виникати і з іншими фторхінолонами, але є мало підтверджень. Пацієнти з судомами в анамнезі можуть мати більший ризик. (див. також розділ 4.4.) Концентрації левовфлоксацину були приблизно на 13% більші у присутності фенбуфену, ніж коли вводяться поодиночі.

Пробенецид і циметидин

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левовфлоксацину. Нирковий кліренс левовфлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це тому, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левовфлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у ході дослідження, не є вірогідним, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значимість. Слід з обережністю ставитися до одночасного прийому



левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на каналцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Циклоспорин

Період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33 % при одночасному прийомі з левофлоксацином.

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні з антагоністами вітаміну К (наприклад, варфарином) повідомлялося про підвищення коагуляційних тестів (ПЧ/міжнародне нормалізаційне співвідношення) та/або кровотечі, які можуть бути вираженими. Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно здійснювати контроль показників коагуляції (див. розділ 4.4).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

Левефлоксацин, як і інші фторхінолони, слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують лікарські засоби відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класу ІА та ІІІ, трициклічні антидепресанти, макроліти та антипсихотичні лікарські засоби) (див. розділ 4.4 («Подовження інтервалу QT»)).

Лікарські засоби, що перебувають у нирково-каналцевій секреції

При прийманні високих доз хінолонів при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, які піддаються нирковій каналцевій секреції (наприклад, пробенецид, циметидин, фруземід та метотрексат), можливе порушення виведення та підвищення рівня в сироватці крові.

4.6 Фертильність, вагітність та годування груддю.

Жінки дітородного віку

Необхідно уникати вагітності у жінок, які отримували лікування левофлоксацином. Слід приймати адекватні протизаплідні заходи.

Вагітність

Дані щодо застосування левофлоксацину у вагітних є обмеженими. Дослідження на тваринах не вказують на прямі чи непрямі шкідливі ефекти щодо репродуктивної токсичності (див. розділ 5.3).

Через відсутність досліджень на людях та можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, Левефлоксацин слід застосовувати у вагітних, якщо потенційна користь переважає ризики, або відсутня альтернатива лікування.

Грудне вигодовування

Левефлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Недостатньо інформації про виведення левофлоксацину в молоко людини; однак інші фторхінолони виділяються з грудним молоком.

За відсутності даних у людини та експериментальних даних, що дозволяють стверджувати про ризик ушкодження суглобового хряща фторхінолонами, Левефлоксацин 250 мг Таблетки не слід застосовувати жінкам, які годують груддю (див. розділ 5.3).

Фертильність

Левефлоксацин не спричиняв погіршення фертильності та репродуктивних показників у щурів.



4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не було проведено досліджень щодо впливу Левовфлоксацину на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Деякі побічні реакції (наприклад, запаморочення/вертиго, сонливість, порушення зору) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції і, таким чином, зумовлювати підвищений ризик у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при управлінні автомобілем або роботі з механізмами).

4.8 Побічні реакції

Побічні реакції, як мінімум пов'язані з лікуванням Левовфлоксацином, описано нижче за системами тіла, класом органів та частотою. Оцінки частоти часто не базуються на рандомізованих дослідженнях відповідного розміру, а на опублікованих даних, отриманих під час використання після затвердження. Іноді дані про частоту не можна наводити. Частоту можна надати як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), невідомо (не може бути оцінено за наявними даними). Зверніть увагу, що частоти стосуються короткочасних терапій (< 1 місяця).

Інфекції та інвазії

Нечасто: мікози (та проліферація інших резистентних мікроорганізмів нормальної флори).

З боку системи крові та лімфатичної системи

Нечасто: лейкопенія, еозинофілія.

Рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія.

Невідомо: панцитопенія, гемолітична анемія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи

Дуже рідко: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк (див. розділ 4.4) Анафілактичні та анафілактоїдні реакції, які можуть іноді виникати навіть після першої дози.

З боку метаболізму та харчування

Невідомо: анорексія.

Рідко: гіпоглікемія, особливо у пацієнтів, хворих на діабет (див. розділ 4.4).

Невідомо: гіперглікемія, гіпоглікемічна кома (див. розділ 4.4).

З боку психіки

Часто: безсоння.

Нечасто: тривога, сплутаність свідомості, нервозність.

Рідко: психотичні розлади (наприклад, галюцинації, параноя), депресія, сплутаність свідомості, тривожність, ажитація, занепокоєння.

Невідомо: психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій (див. розділ 4.4).

З боку нервової системи

Часто: запаморочення, головний біль.

Нечасто: сонливість, тремор, дисгевзія.

Рідко: судоми, парестезії.

Невідомо: периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія, дискінезія, екстрапірамідні розлади, дисгевзія, включаючи агеузію, паросмію, включаючи аносмію, синкопе, доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію.



З боку органів зору

Рідко: зорові порушення.

Невідомо: тимчасова втрата зору.

Порушення з боку органів слуху та вестибулярні порушення

Нечасто: вертиго.

Рідко: шум у вухах.

Невідомо: порушення слуху, зниження слуху.

З боку серцево-судинної системи

Рідко: тахікардія, відчуття серцебиття.

Невідомо: шлуночкова тахікардія, яка може призвести до зупинки серця, шлуночкова аритмія та поліморфна шлуночкова тахікардія типу torsade de pointes (переважно у пацієнтів з фактором ризику подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи 4.4 та 4.9).

Судинні розлади

Рідко: гіпотонія.

З боку дихальної системи

Рідко: задишка, бронхоспазм.

Дуже рідко: алергічний пневмоніт.

З боку травного тракту

Часто: діарея, нудота, блювання.

Нечасто: біль у животі, диспепсія, метеоризм, запори.

Невідомо: геморагічна діарея, що може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ 4.4), панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи

Часто: підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужної фосфатази, ГГТП).

Нечасто: підвищення білірубіну.

Невідомо: жовтяниця, тяжке ураження печінки, включаючи випадки гострої печінкової недостатності (іноді летальні), переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ 4.4), гепатит.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:

Нечасто: артралгія, міальгія.

Рідко: ураження сухожиль (див. розділ 4.4), у тому числі їх тендиніт (наприклад, ахіллового сухожилля), м'язова слабкість (яка може мати особливе значення для хворих на тяжку myasthenia gravis).

Невідомо: рабдоміоліз, розрив сухожилля (див. розділ 4.4), (може виникнути цей небажаний ефект протягом 48 годин після початку лікування і може бути двостороннім) розрив зв'язок, розрив м'язів, артрит.

З боку нирок та сечовивідної системи

Нечасто: підвищені показники креатиніну в сироватці крові.

Дуже рідко: гостра ниркова недостатність (внаслідок інтерстиціального нефриту).

Загальні розлади:

Нечасто: астенія.

Дуже рідко: пірексія.

Невідомо: біль (включаючи біль у спині, грудях та кінцівках).

Інші побічні реакції, пов'язані із застосуванні інших фторхінолонів, можливі напади порфірії у пацієнтів з наявністю порфірії.

4.9 Передозування

Згідно з дослідженнями токсичності на тваринах або клінічними фармакологічними дослідженнями, проведеними із надтерапевтичними дозами, найбільш важливі ознаки слід очікувати після гострого передозування для Левифлоксацин 250 мг Таблетки - це симптоми центральної нервової системи, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, збільшується інтервал QT, а також шлунково-кишкові реакції, такі як нудота та ерозії слизових оболонок.

Ефекти на ЦНС, включаючи сплутаність стану, судоми, галюцинацію та тремор, спостерігалися в післямаркетингових дослідженнях. Специфічного антидоту немає. У разі передозування слід проводити симптоматичне лікування. Необхідно проводити моніторинг ЕКГ через можливість продовження інтервалу QT. Антацидні засоби можуть застосовуватися для захисту шлункової слизової. Гемодіаліз, включаючи перитонеальний діаліз та ХАПД, не ефективні для виведення левифлоксацину з організму.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони.

Код АТС J01M A12

Левифлоксацин – це синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів, S-енантіомер рацемічної суміші лікарського засобу офлоксацину.

Механізм дії

Левифлоксацин має *in vitro* активність проти *M. Tuberculosis*, а також проти широкого спектру грампозитивних та грамнегативних збудників. Бактерицидна дія левифлоксацину проти *M. Tuberculosis* є результатом інгібування ДНК-гірази, кодованої генами *gyrA* та *gyrB*.

Межові значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) левифлоксацину для клінічних ізолятів *M. tuberculosis*, за даними досліджень, знаходяться в діапазоні 0,125-0,5 мг/л. Основний механізм резистентності є наслідком мутації у генах *gyrA*. Перехресна резистентність між фторхінолонами виникає досить часто, але не є універсальною.

Клінічна ефективність

Досвід лікування мультирезистентного туберкульозу левифлоксацином в рамках клінічних випробувань обмежений.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція та біодоступність:

Левифлоксацин при пероральному прийомі швидко та майже повністю всмоктується, при цьому пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 години. Абсолютна біодоступність становить приблизно 100 %. Їжа майже не впливає на всмоктування левифлоксацину. Немає фармакокінетичних даних щодо Левифлоксацин 250 мг Таблетки.

Розподіл

Приблизно 30-40 % левифлоксацину зв'язується з протеїном сироватки крові.

Метаболізм

Левифлоксацин метаболізується незначною мірою, метаболітами є дисметил-



левофлоксацин і левофлоксацин-N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється з сечею. Левовфлоксацин є стереохімічно стабільним та не підлягає інверсії хоральної структури.

Виведення

Після перорального та внутрішньовенного введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення відбувається зазвичай нирками (понад 85 % введеної дози).

Ниркова недостатність

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ниркова недостатність. При зниженні функції нирок знижується ниркове виведення та кліренс креатиніну, а періоди напіввиведення збільшується, як показано в таблиці нижче:

Фармакокінетика при нирковій недостатності після разової пероральної дози 500 мг

Кліренс креатиніну (мл/хв)	< 20	20-40	50-80
Нирковий кліренс (мл/хв)	13	26	57
Період напіввиведення (години)	35	27	9

Не спостерігалось відмінностей у фармакокінетиці левофлоксацину у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку, а також між пацієнтами чоловічої та жіночої статі.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не показали особливу небезпеку для людей на основі традиційних досліджень токсичності одноразової дози, токсичності при повторній дозі, канцерогенного потенціалу та токсичності для розмноження та розвитку. Левовфлоксацин не спричиняв погіршення фертильності та репродуктивних показників у щурів, а єдиний його ефект репродуктивної токсичності на плід була затримка дозрівання внаслідок токсичності для матері.

Левовфлоксацин не викликав генних мутацій у бактеріальній чи клітині ссавців, але індукував хромосомні аберації в клітинах легенів китайського хом'яка *in vitro*. Ці ефекти можна віднести до інгібування топоізомерази II. Тести *in vivo* (мікронуклеус, сестринський хроматидний обмін, позаплановий синтез ДНК, домінантні летальні тести) не виявляли генотоксичного потенціалу. Дослідження на мишах показали, що левофлоксацин має фототоксичну активність лише у дуже високих дозах. Левовфлоксацин не виявляв генотоксичного потенціалу в аналізі на фотомутагенність, і він знижував розвиток пухлини у дослідженні на фотокарциногенність.

Як і інші фторхінолони, левофлоксацин виявляв вплив на хрящі (пухирі та порожнини) у щурів і собак. Ці результати були більш помітні у молодих тварин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Список допоміжних речовин

Ядро таблетки: Натрію кроскармелоза, кросповідон, гідроксипропілметилцелюлоза, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна.

Плівкове покриття: (Opadry Pink 03B84851): Гіпромелоза, заліза оксид червоний, заліза оксид жовтий, поліетиленгліколь (макрогол), тальк, титану діоксид (E 172), (E 172)).



6.2 Несумісність.

Не описано.

6.3 Термін придатності.

36 місяців (для блістерної упаковки).

24 місяці (для HDPE упаковки).

6.4 Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30° C.

Зберігати в сухому місці та захищати від світла.

6.5 Упаковка

Упаковка із блістерами: по 10 таблеток в прозорому PVC-алюмінієвому блістеру. по 10 блістерів в картонній коробці.

HDPE упаковка: білий, круглий флакон з HDPE, захищений захисною поліпропіленовою кришкою від дітей. Містить 100 таблеток.

6.6 Особливі вимоги щодо утилізації

Немає особливих вимог до утилізації.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи мають бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

7. ПОСТАЧАЛЬНИК

Мікро Лабс Лімітед

#31, Рейс Корс Роуд

Бангалор 560 001, Карнатака, Індія

8. РЕФЕРЕНТНИЙ НОМЕР ВОЗ (ПРОГРАМА ПЕРЕКВАЛІФІКАЦІЇ) ТВ237

9. ДАТА ПЕРШОЇ ПЕРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

3 жовтня 2012

10. Дата перегляду тексту

Квітень 2014

Розділ 6 оновлено в Червні 2017

Оновлено в Лютому 2019

Розділ 3 оновлено в Жовтні 2019

Розділ 6 оновлено в Лютому 2020



Список літератури

General:

Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2014, Available at

http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/

WHO. Treatment of TB guidelines" 4

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf th edition, 2009
Available at

WHO. Guidelines for the Management of Drug Resistant Tuberculosis 1997. Available at:

[http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/who_tb_96.210_\(rev.1\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/who_tb_96.210_(rev.1).pdf)

WHO Management of MDR-TB; A Field Guide. 2009. Available at:

http://model.pih.org/files/MDRTB_A_Field_Guide_4web.pdf

Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RRTB)-2018. Available at:

(http://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/)

American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases society TB treatment guidelines, 2003. Available at:

<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5211.pdf> European SmPC Tavanic, available at:

European SmPC Tavanic, available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tavanic/WC500127799.pdf

Levaquin, US Prescribing Information, available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020634s039,020635s042,021721s006lbl.pdf

Section 4.5

Yamaguchi H, et al. Chemotherapy 2007;53:85-103

Jahye K, et al, Drug Metab. Pharmacokinet 2009;24:167-74

Hori S, et al. J Infect Chemother 2003;9:314-320

Section 5.1.

Ängeby K et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 946–952

Rodriguez JC et al. Int J Antimicrob Agents 2001;3:229-31

Rodriguez JC et al. Int J Antimicrob Agents 2002;20:464-67

Gumbo T Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1484-1491



UA/18242/01/01 big 30.07.2020

Levofloxacin 250 mg Tablets
(Micro Labs Ltd), TB237

WHOPAR part 4

April 2014
Section 7 updated: February 2020

WHO-PQ RECOMMENDED
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Levofloxacin 250 mg Tablets*

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 250 mg of levofloxacin (as hemihydrate).

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablets.

Peach coloured, capsule shaped, biconvex, film coated tablets, debossed with “250” on one side and plain on other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication

Levofloxacin 250 mg Tablets is indicated in combination with other antituberculosis agents for the treatment of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*.

Levofloxacin 250 mg Tablets is only indicated as a second-line antimycobacterial drug when use of first line drugs is not appropriate due to resistance or intolerance.

Consideration should be given to official treatment guidelines and recommendations for tuberculosis, e.g those of WHO

4.2 Posology and method of administration

Adults and adolescents:

The recommended daily dose is 750 mg for patients weighing 30 kg up to 45.9 kg, -1000 mg for patients weighing 46 kg or more.

Children of age 5 years of age or older

The recommended daily dose is 10- 15 mg/kg/day, once daily

Body weight kg	Number of daily Levofloxacin 250 mg Tablets
16-23	1 tablet once daily
24-30	1 and ½ tablet once daily

Levofloxacin 250 mg Tablets is not suitable for children under 5 years of age.
Levofloxacin is not recommended for children under 10 kg.

* Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory authority's (NMRA) responsibility. Throughout this WHOPAR the proprietary name is given as an example only.

Renal impairment:

For patients with an estimated creatinine clearance ≤ 30 ml/min, with or without haemodialysis, the dose should be reduced to 750-1000 mg given three times per week.

Hepatic impairment:

No adjustment of dosage is required.

Elderly

No adjustment of dosage is required in the elderly, other than that imposed by consideration of renal function.

Method of administration

Levofloxacin 250 mg Tablets should be swallowed whole with a sufficient amount of liquid. The tablets may be taken without regard to food. (see also section 4.5).

4.3 Contraindications

Levofloxacin 250 mg Tablets is contraindicated:

- in patients with hypersensitivity to levofloxacin, other quinolones or to any of the excipients listed in 6.1
- in patients with epilepsy
- in patients with history of tendon disorders related to fluoroquinolone administration
- in breast-feeding women

4.4 Special warnings and precautions for use

Tendinitis and tendon rupture

Tendinitis may rarely occur. It most frequently involves the Achilles tendon and may lead to tendon rupture. It may occur at any time during therapy and also several months after discontinuation of treatment. The risk of tendinitis and tendon rupture is increased in the elderly, and in patients receiving daily dose of 1000 mg and in patients using corticosteroids. The daily dose should be adjusted in elderly patients based on creatinine clearance (see section 4.2). Close monitoring of these patients is therefore necessary if they are prescribed Levofloxacin 250 mg Tablets. All patients should consult their physician if they experience symptoms of tendinitis. If tendinitis is suspected, treatment with Levofloxacin 250 mg Tablets must be halted immediately and appropriate treatment (e.g. immobilisation) must be initiated for the affected tendon (see sections 4.3 and 4.8).

Clostridium difficile-associated disease

Diarrhoea, particularly if severe, persistent and/or bloody, during or after treatment with levofloxacin, may be symptomatic of *Clostridium difficile*-associated disease, the most severe form of which is pseudomembranous colitis. If *Clostridium difficile*-associated disease is suspected, levofloxacin must be stopped immediately, and appropriate treatment initiated without delay (e.g. oral vancomycin). Products inhibiting peristalsis are contraindicated in this clinical situation.

Patients predisposed to seizures

Levofloxacin is contraindicated in patients with a history of epilepsy (see section 4.3) and, as with other quinolones, should be used with caution in patients predisposed to seizures, such as patients with pre-existing central nervous system lesions, concomitant treatment with fenbufen and similar non-steroidal anti-inflammatory drugs, or with drugs which lower the cerebral seizure threshold, such as theophylline (see section 4.5). In case of convulsive seizures, treatment with levofloxacin should be discontinued.

Patients with G-6-phosphate dehydrogenase deficiency

Patients with latent or manifest defects in glucose-6-phosphate dehydrogenase activity may be prone to haemolytic reactions when treated with quinolone antibacterial agents, and so levofloxacin should be used with caution.

Patients with renal impairment

Since levofloxacin is excreted mainly by the kidneys, the dose of Levofloxacin 250 mg Tablets should be adjusted in patients with renal impairment (see section 4.2).

Hypersensitivity reactions

Levofloxacin can cause serious, potentially fatal hypersensitivity reactions (e.g. angioedema up to anaphylactic shock), occasionally following the initial dose (see section 4.8). Patients should discontinue treatment immediately.

Severe bullous reactions

Cases of severe bullous skin reactions such as Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis have been reported with levofloxacin (see section 4.8). Patients should be advised to contact their health care provider immediately prior to continuing treatment if skin and/or mucosal reactions occur.

Dysglycaemia

As with all quinolones, disturbances in blood glucose, including both hypoglycaemia and hyperglycaemia have been reported, usually in diabetic patients receiving concomitant treatment with an oral hypoglycaemic agent (e.g., glibenclamide) or with insulin. Cases of hypoglycaemic coma have been reported. In diabetic patients, careful monitoring of blood glucose is recommended (see section 4.8)

Prevention of photosensitisation

Although photosensitisation is very rare with levofloxacin, it is recommended that patients should not expose themselves unnecessarily to strong sunlight or to artificial UV light (e.g. sunray lamp, solarium), in order to prevent photosensitisation.

Patients treated with Vitamin K antagonists

Due to possible increase in coagulation tests (PT/INR) and/or bleeding in patients treated with levofloxacin in combination with a vitamin K antagonist (e.g. warfarin), coagulation tests should be monitored when these drugs are given concomitantly (see section 4.5).

Psychotic reactions

Psychotic reactions have been reported in patients receiving quinolones, including levofloxacin. In very rare cases these have progressed to suicidal thoughts and self-endangering behaviour- sometimes after only a single dose of levofloxacin (see section 4.8). In the event that the patient develops these reactions, levofloxacin should be discontinued and appropriate measures instituted. Caution is recommended if levofloxacin is to be used in psychotic patients or in patients with history of psychiatric disease.

QT interval prolongation

Caution should be taken when using fluoroquinolones, including levofloxacin, in patients with known risk factors for prolongation of the QT interval such as:

- congenital long QT syndrome
- concomitant use of drugs that are known to prolong the QT interval (e.g. Class IA and III antiarrhythmics, tricyclic antidepressants, macrolides, antipsychotics, methadone).
- uncorrected electrolyte imbalance (e.g. hypokalaemia, hypomagnesaemia)
- pre existing cardiac disease (e.g. heart failure, myocardial infarction, bradycardia).

Elderly patients and women may be more sensitive to QTc-prolonging medications. Therefore, caution should be taken when using fluoroquinolones, including levofloxacin, in these populations.

Peripheral neuropathy

Peripheral sensory neuropathy and peripheral sensory motor neuropathy have been reported in patients receiving fluoroquinolones, which can be rapid in its onset. If the patient experiences symptoms of neuropathy, Levofloxacin 250 mg Tablets may be continued only when the benefits are considered to outweigh the risk of irreversible neuropathy.

Patients with myasthenia gravis

Levofloxacin should be used with caution in patients with myasthenia gravis because the symptoms can be exacerbated. Fluoroquinolones, including levofloxacin, have neuromuscular blocking activity and may exacerbate muscle weakness in patients with myasthenia gravis. Post marketing serious adverse reactions, including deaths and the requirement for respiratory support, have been associated with fluoroquinolone use in patients with myasthenia gravis.

Hepatobiliary disorders

Cases of hepatic necrosis, including life threatening hepatic failure, have been reported with levofloxacin, primarily in patients with severe underlying diseases, e.g. sepsis (see section 4.8). Patients should be advised to stop treatment and contact their health care provider if signs and symptoms of hepatic disease develop such as anorexia, jaundice, dark urine, pruritus or tender abdomen.

Vision disorders

If vision becomes impaired or any effects on the eyes are experienced, an eye specialist should be consulted immediately (see sections 4.7 and 4.8).

Superinfection

The use of levofloxacin, especially if prolonged, may result in overgrowth of non-susceptible organisms. If superinfection occurs during therapy, appropriate measures should be taken.

Interference with laboratory tests

In patients treated with levofloxacin, determination of opiates in urine may give false-positive results. It may be necessary to confirm positive opiate screens by more specific method. Levofloxacin may inhibit the growth of *Mycobacterium tuberculosis* and, therefore, may give false-negative results in the bacteriological diagnosis of tuberculosis.

Paediatric population

Due to adverse effects on the cartilage in juvenile animals (see section 5.3), and to limited documentation of the safety and appropriate dose adjustments, levofloxacin should only be used in children and adolescents with *M. Tuberculosis* infection if the benefit is considered to exceed the risk and there are no treatment alternatives.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Iron salts, magnesium- or aluminium-containing antacids

Levofloxacin absorption is significantly reduced when iron salts, or magnesium- or aluminium-containing antacids or didanosine (only didanosine formulations with aluminium or magnesium containing buffering agents) are administered concomitantly with Levofloxacin 250 mg Tablets. Concurrent administration of fluoroquinolones with multi-vitamins containing zinc appears to reduce their oral absorption. It is recommended that preparations containing divalent or trivalent cations such as iron salts, zinc salts or magnesium- or aluminium-containing antacids, or didanosine (only didanosine formulations with aluminium or magnesium containing buffering agents) should not be taken within 2 hours before or after administration of Levofloxacin 250 mg Tablets.

Sucralfate

The bioavailability of levofloxacin is significantly reduced when administered together with sucralfate. If the patient is to receive both sucralfate and Levofloxacin 250 mg Tablets, it is best to administer sucralfate at least 2 hours after the administration of Levofloxacin 250 mg Tablets.

Theophylline

No pharmacokinetic interactions of levofloxacin were found with theophylline in a clinical study. However a pronounced lowering of the cerebral seizure threshold may occur when quinolones are given concurrently with theophylline.

NSAIDs

Coadministration with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may potentiate the risk of central nervous system toxicity sometimes associated with fluoroquinolone use. The interaction has been reported most often with enoxacin. It may occur with other fluoroquinolones as well, but is poorly documented. Patients with a history of seizures may be at greater risk. (see also section 4.4.) Levofloxacin concentrations were about 13% higher in the presence of fenbufen than when administered alone.

Probenecid and cimetidine

Probenecid and cimetidine had a statistically significant effect on the elimination of levofloxacin. The renal clearance of levofloxacin was reduced by cimetidine (24%) and probenecid (34%). This is because both drugs are capable of blocking the renal tubular secretion of levofloxacin. However, at the tested doses in the study, the statistically significant kinetic differences are unlikely to be of clinical relevance. Still, caution should be exercised when levofloxacin is coadministered with drugs that affect the tubular renal secretion such as probenecid and cimetidine, especially in renally impaired patients.

Cyclosporin

The half-life of cyclosporin was increased by 33% when coadministered with levofloxacin.

Vitamin K antagonists

Increases in coagulation parameters (as measured e.g. by PT/INR) and/or bleeding, which may be severe, have been reported in patients treated with levofloxacin in combination with a vitamin K antagonist (e.g. warfarin). Therefore, coagulation parameters should be monitored in patients treated with vitamin K antagonists (see section 4.4).

Drugs known to prolong QT interval

Levofloxacin, like other fluoroquinolones, should be used with caution in patients receiving drugs known to prolong the QT interval (e.g. Class IA and III antiarrhythmics, tricyclic antidepressants, macrolides, antipsychotics, methadone). (See section 4.4 "QT interval prolongation").

Drugs undergoing renal tubular secretion

With high doses of quinolones, impairment of excretion and an increase in serum levels may occur when co-administered with other drugs that undergo renal tubular secretion (e.g. probenecid, cimetidine, frusemide and methotrexate).

4.6 Fertility, pregnancy and breast-feeding

Women of childbearing potential

Pregnancy should be avoided in women treated with levofloxacin. Adequate contraceptive measures should be taken.

Pregnancy

There are limited data from the use of levofloxacin in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). However in the absence of human data and due to experimental data suggesting a risk of damage to the weight-bearing cartilage of the growing organism by fluoroquinolones, levofloxacin should only be used in pregnancy if the benefit is considered to outweigh the risks, and there are no available treatment alternatives.

Breast-feeding

Levofloxacin is contraindicated in breast-feeding women. There is insufficient information on the excretion of levofloxacin in human milk; however other fluoroquinolones are excreted in breast milk. In the absence of human data and due to experimental data suggesting a risk of damage to the weight-bearing cartilage of the growing organism by fluoroquinolones, Levofloxacin 250 mg Tablets must not be used in breast-feeding women (section 5.3).

Fertility

Levofloxacin caused no impairment of fertility or reproductive performance in rats.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of levofloxacin on the ability to drive and use machines have been performed. Some undesirable effects (e.g. dizziness/vertigo, drowsiness, visual disturbances) may impair the patient's ability to concentrate and react, and therefore may constitute a risk in situations where these abilities are of special importance (e.g. driving a car or operating machinery).

4.8 Undesirable effects

Adverse events considered at least possibly related to levofloxacin treatment are listed below by body system, organ class and frequency. Frequency estimates are in many cases not based on adequately sized randomised trials, but on published data generated during post-approval use. Sometimes, no frequency data can be given. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $<1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ to $<1/1000$), very rare ($<1/10000$), 'not known' (frequency cannot be estimated from the available data). Note that the frequencies relate to short-term therapy (<1 month).

Infections and infestations

Uncommon: fungal infection (and proliferation of other resistant microorganisms of the normal flora)

Blood and lymphatic system disorders

Uncommon: leukopenia, eosinophilia

Rare: thrombocytopenia, neutropenia

Not known: pancytopenia, haemolytic anaemia, agranulocytosis

Immune system disorders

Rare: angioedema hypersensitivity (see section 4.4)

Not known: anaphylactic shock (see section 4.4) Anaphylactic and anaphylactoid reactions, which may sometimes occur even after the first dose.

Metabolism and nutrition disorders

Uncommon: anorexia

Rare: hypoglycaemia, particularly in diabetic patients (see section 4.4)

Not known: hyperglycaemia, hypoglycaemic coma (see section 4.4)

Psychiatric disorders

Common: insomnia

Uncommon: anxiety, confusional state, nervousness

Rare: psychotic disorder (with e.g. hallucination, paranoia), depression, agitation abnormal dreams, nightmares

Not known: psychotic reactions with self-endangering behaviour including suicidal ideation or acts (see section 4.4)

Nervous system disorders

Common: dizziness, headache

Uncommon: somnolence, tremor, dysgeusia

Rare: convulsion, paraesthesia

Not known: peripheral sensory neuropathy or peripheral sensory motor neuropathy, dyskinesia, extrapyramidal disorders, dysgeusia including ageusia, parosmia including anosmia, syncope, benign intracranial hypertension.

Eye disorders

Rare: visual disturbance

Not known: transient vision loss (see section 4.4)

Ear and Labyrinth disorders

Uncommon: vertigo

Rare: tinnitus

Not known: hearing impaired, hearing loss

Cardiac disorders

Rare: tachycardia, palpitations

Not known: ventricular tachycardia, which may result in cardiac arrest, ventricular arrhythmia and torsade de pointes (reported predominantly in patients with risk factors of QT prolongation), electrocardiogram QT prolonged (see sections 4.4 and 4.9).

Vascular disorders

Rare: hypotension

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Rare: bronchospasm, dyspnoea

Very rare: allergic pneumonitis

Gastrointestinal disorders

Common: diarrhoea, nausea, vomiting

Uncommon: abdominal pain, dyspepsia, flatulence, constipation

Not known: haemorrhagic diarrhoea –which in very rare cases may be indicative of enterocolitis, including pseudomembranous colitis (see section 4.4), pancreatitis

Hepatobiliary disorders

Common: hepatic enzyme increased (ALT/AST, alkaline phosphatase, GGT)

Uncommon: blood bilirubin increased

Not known: jaundice and severe liver injury, including cases with acute liver failure, primarily in patients with severe underlying diseases (see section 4.4), hepatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: rash, pruritus, urticarial, hyperhidrosis

Very rare: angioneurotic oedema

Not known: toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, photosensitivity reaction, leukocytoclastic vasculitis. Mucocutaneous reactions may sometimes occur even after the first dose.

Musculoskeletal and Connective tissue disorders

Uncommon: arthralgia, myalgia

Rare: tendon disorder (see section 4.4) including tendinitis (e.g. Achilles tendon), Muscular weakness (which may be of special importance in patients with myasthenia gravis).

Not known: rhabdomyolysis, tendon rupture (see section 4.4). (this undesirable effect may occur within 48 hours of starting treatment and may be bilateral), ligament rupture, muscle rupture, arthritis

Renal and urinary disorders

Uncommon: blood creatinine increased

Very rare: acute renal failure (e.g. due to interstitial nephritis)

General disorders and administration site conditions

Uncommon: asthenia

Very rare: pyrexia

Not known: pain (including pain in back, chest, and extremities)

Other undesirable effects which have been associated with fluoroquinolone administration include: attacks of porphyria in patients with porphyria

4.9 Overdose

According to toxicity studies in animals or clinical pharmacology studies performed with supra-therapeutic doses, the most important signs to be expected following acute overdosage of Levofloxacin 250 mg Tablets are central nervous system symptoms such as confusion, dizziness, impairment of consciousness, and convulsive seizures, increases in QT interval as well as gastrointestinal reactions such as nausea and mucosal erosions.

CNS effects including confusional state, convulsion, hallucination, and tremor have been observed in post marketing experience.

There is no specific antidote. In the event of overdose, symptomatic treatment should be implemented. ECG monitoring should be undertaken, because of the possibility of QT interval prolongation. Antacids may be used for protection of gastric mucosa. Haemodialysis, including peritoneal dialysis and CAPD, are not effective in removing levofloxacin from the body.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antibacterial for systemic use, fluoroquinolone
ATC code: J01MA12

Levofloxacin is a synthetic antibacterial agent of the fluoroquinolone class and is the S (-) enantiomer of the racemic drug substance ofloxacin.

Mechanism of action

Levofloxacin has *in vitro* activity against *M. Tuberculosis*, as well as against a wide range of Gram-positive and Gram-negative pathogens. The bactericidal action of levofloxacin against *M. Tuberculosis* results from the inhibition of the DNA gyrase, encoded by the *gyrA* and *gyrB* genes.

The wild-type levofloxacin MIC distribution for clinical isolates of *M. Tuberculosis* has been reported by different investigators to range between 0.125-0.5 mg/l. When resistance to fluoroquinolones arises, it is generally caused by mutations in *gyrA*. Cross-resistance within the fluoroquinolone drug class is extensive, though not universal.

Clinical efficacy

Experience of MDR-TB treatment with levofloxacin within clinical trials is limited.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and Bioavailability

Orally administered levofloxacin is rapidly and almost completely absorbed with peak plasma concentrations being obtained within 1 hour. The absolute bioavailability is approximately 100 %. Food has little effect on the absorption of levofloxacin.

No pharmacokinetic data are available for Levofloxacin 250 mg Tablets.

Distribution

Approximately 30 - 40 % of levofloxacin is bound to serum protein.

Metabolism

Levofloxacin is metabolised to a very small extent, the metabolites being desmethyl-levofloxacin and levofloxacin N-oxide. These metabolites account for < 5 % of the dose excreted in urine. Levofloxacin is stereochemically stable and does not undergo chiral inversion.

Elimination

Following oral and intravenous administration of levofloxacin, it is eliminated from the plasma with a half-life of 6 - 8 h. Excretion is primarily by the renal route (> 85 % of the administered dose).

Renal insufficiency

The pharmacokinetics of levofloxacin are affected by renal impairment. With decreasing renal function renal elimination and clearance are decreased, and elimination half-lives increased as shown in the table below:

Pharmacokinetics in renal insufficiency following single oral 500 mg dose

Cl _{cr} [ml/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
Cl _R [ml/min]	13	26	57
t _{1/2} [h]	35	27	9

No differences in levofloxacin pharmacokinetics have been reported between young and elderly subjects, and between male and female subjects.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of single dose toxicity, repeated dose toxicity, carcinogenic potential and toxicity to reproduction and development.

Levofloxacin caused no impairment of fertility or reproductive performance in rats and its only effect on fetuses was delayed maturation as a result of maternal toxicity.

Levofloxacin did not induce gene mutations in bacterial or mammalian cells but did induce chromosome aberrations in Chinese hamster lung cells *in vitro*. These effects can be attributed to inhibition of topoisomerase II. *In vivo* tests (micronucleus, sister chromatid exchange, unscheduled DNA synthesis, dominant lethal tests) did not show any genotoxic potential. Studies in the mouse showed levofloxacin to have phototoxic activity only at very high doses. Levofloxacin did not show any genotoxic potential in a photomutagenicity assay, and it reduced tumour development in a photocarcinogenicity study.

As other fluoroquinolones, levofloxacin showed effects on cartilage (blistering and cavities) in rats and dogs. These findings were more marked in young animals.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

Core tablet: Croscarmellose sodium, crospovidone, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium stearate and microcrystalline cellulose.

Film coat (Opadry Pink 03B84851): Hypromellose, iron oxide red, iron oxide yellow, macrogol, talc and titanium dioxide.

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

36 months (Blister pack)

24 months (HDPE pack)

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in a dry place and protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Blister pack: Clear PVC-aluminium blister cards of 10 tablets. Each carton contains 10 such blister cards.

HDPE bottle pack: White round HDPE bottle secured with child resistant polypropylene cap. Pack size 100 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed off in accordance with local requirements.

7. SUPPLIER

Micro Labs Limited
31, Race Course Road
Bangalore 560 001, Karnataka, India

8. WHO REFERENCE NUMBER (PREQUALIFICATION PROGRAMME)

TB237

9. DATE OF FIRST PREQUALIFICATION/ LAST RENEWAL

3 October 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

April 2014
Section 6 updated in June 2017
Updated in February 2019
Section 3 updated in October 2019
Section 6 updated in February 2020

References:

General:

Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis-2014, Available at http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/

WHO. Treatment of TB guidelines 4th http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf
edition, 2009 Available at

WHO. Guidelines for the Management of Drug Resistant Tuberculosis 1997. Available at:
[http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/who_tb_96.210_\(rev.1\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/who_tb_96.210_(rev.1).pdf)

WHO Management of MDR-TB; A Field Guide. 2009. Available at: http://model.pih.org/files/MDR-TB_A_Field_Guide_4web.pdf

Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)-2018. Available at:

(http://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/)

American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases society TB treatment guidelines, 2003. Available at:
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5211.pdf>

European SmPC Tavanic, available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tavanic/WC500127799.pdf

Levaquin, US Prescribing Information, available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/020634s039,020635s042,021721s0061bl.pdf

Section 4.5

Yamaguchi H, et al. *Chemotherapy* 2007;53:85-103
Jahye K, et al, *Drug Metab. Pharmacokinet* 2009;24:167-74
Hori S, et al. *J Infect Chemother* 2003;9:314-320

Section 5.1.

Ängeby K et al. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 946–952

Rodriguez JC et al. Int J Antimicrob Agents 2001;3:229-31
Rodriguez JC et al. Int J Antimicrob Agents 2002;20:464-67
Gumbo T Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1484-1491