

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Сайченко Т.А.), інформації про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення № UA/15932/02/01 від 04.05.2017

Левофлоксацин, таблетки по 250 мг

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Левофлоксацин, таблетки по 250 мг.

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 250 мг левофлоксацину (у вигляді гемігідрату).

Повний перелік допоміжних речовин – див. розділ 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Рожевого кольору, капсулоподібної форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з написом «25» з одного боку і «I» з іншого боку.

Без rischi.

4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ

4.1 Терапевтичні показання

Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, застосовують в поєднанні з іншими препаратами для лікування туберкульозу, спричиненого мікобактеріями туберкульозу.

Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, застосовують лише як препарат другої лінії терапії, коли антимікобактеріальні препарати першої лінії не підходять через резистентність або непереносимість.

Слід розглянути офіційні керівництва по лікуванню туберкульозу, наприклад рекомендації ВООЗ: (http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/).

4.2 Дози та спосіб застосування

Дорослі і підлітки:

Рекомендована добова доза становить 750 мг для пацієнтів з масою тіла від 30 кг до 45,9 кг і 1000 мг для пацієнтів з масою тіла від 46 кг.

Діти від 5 років:

Рекомендована доза становить 10-15 мг/кг, один раз в день

Маса тіла, кг	Добова доза Левофлоксацину таблеток по 250 мг
16-23	1 таблетка один раз на добу
24-30	1 і ½ таблетки один раз на добу



Левофлоксацин, таблетки по 250 мг не призначається для дітей у віці до 5 років.

Левофлоксацин не рекомендується для дітей вагою до 10 кг.

Ниркова недостатність:

Для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв, у т. ч. пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, дозу слід знизити до 750-1000 мг на добу та застосовувати 3 рази на тиждень.

Печінкова недостатність:

Корекція дози не потрібна.

Пацієнти літнього віку.

Якщо ниркова функція не порушена, немає потреби у корекції дози.

Спосіб застосування

Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, слід ковтати, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. Приймати їх можна як разом з їжею, так і в інший час. (Дивись також розділ 4.5).

4.3 Протипоказання

Левофлоксацин, таблетки по 250 мг протипоказані:

- для пацієнтів з підвищеною чутливістю до левофлоксацину, інших фторхінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин, перерахованих в розділі 6.1
- для пацієнтів з епілепсією
- для пацієнтів з наявністю побічних реакцій з боку сухожилів після попереднього застосування хінолінів
- для жінок у період годування груддю.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при використанні

Тендиніт і розрив сухожилів

Рідко можуть траплятися випадки тендиніту. Найчастіше це стосується ахіллового сухожилля та може призвести до розриву сухожилля. Цей небажаний ефект може виникати в будь-який час під час терапії, а також через кілька місяців після припинення 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. У пацієнтів літнього віку слід коригувати добову дозу препарату залежно від кліренсу креатиніну (див. розділ 4.2). Тому необхідне ретельне спостереження за такими пацієнтами, якщо їм призначають левофлоксацин. Пацієнтам слід проконсультуватися з лікарем, якщо у них з'явилися симптоми тендиніту. При підозрі на тендиніт терапію препаратом потрібно негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад забезпечити іммобілізацію сухожилля) (див. розділ 4.3 і 4.8).

Захворювання, спричинені Clostridium difficile

Діарея, особливо у тяжких випадках, персистувальна та/або геморагічна, під час чи після лікування препаратом може бути симптомом хвороби, спричиненої *Clostridium difficile*, найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт. Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід негайно припинити застосування препарату, а пацієнтів необхідно терміново лікувати підтримувальними засобами, також може потребуватися специфічна терапія (наприклад пероральний прийом ванкоміцину). Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.

Пацієнти, схильні до судом



Препарат протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі (див. розділ 4.3). Як і інші хінолони, левофлоксацин слід застосовувати з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, зокрема пацієнтам з ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими засобами чи препаратами, що підвищують судомну готовність (знижують судомний поріг), наприклад теофіліном (див. розділ 4.5). У разі появи судом лікування левофлоксацином необхідно припинити.

Пацієнти з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

Пацієнти з латентними чи наявними дефектами активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази схильні до гемолітичних реакцій при лікуванні антибактеріальними засобами групи хінолонів, і тому левофлоксацин їм слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози Левофлоксацину, таблеток по 250 мг для пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ 4.2).

Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливості)

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

Тяжкі бульозні реакції

При застосуванні левофлоксацину 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 припинити прийом левофлоксацину і звернутися до лікаря.

Зміна рівня глюкози в крові

При застосуванні усіх хінолонів, повідомлялося про випадки змін рівня глюкози в крові, серед яких були як 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 цукру в крові (див. розділ 4.8).

Профілактика фотосенсибілізації

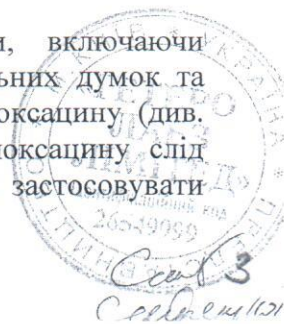
Хоча фотосенсибілізація виникає дуже рідко при прийомі левофлоксацину, з метою її уникнення пацієнтам не рекомендується без особливої потреби піддаватися дії сильних сонячних променів чи штучного УФ-випромінювання (наприклад, ламп штучного ультрафіолетового випромінювання, солярію).

Пацієнти, які отримували антагоністи вітаміну К

Оскільки можливе збільшення показників коагуляційних тестів (ПЧ/МНС) і/або кровотеча у пацієнтів, які приймали левофлоксацин у поєднанні з антагоністом вітаміну К (наприклад варфарином), слід спостерігати за показниками коагуляційних тестів (див. розділ 4.5).

Психотичні реакції

Відомо про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хінолони, включаючи левофлоксацин. У рідкісних випадках такі реакції прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді навіть після прийому однієї дози левофлоксацину (див. розділ 4.8). У разі, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати



левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами та пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, 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 (таких як протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди);
- нескоригований електролітний дисбаланс (наприклад гіпокаліємія, гіпомангіємія);
- 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

Відомо про сенсорну та сенсомоторну периферичну нейропатію, що може виникати раптово, у пацієнтів, які приймали фторхінолони, включаючи левофлоксацин. Прийом Левофлоксацину, таблетки по 250 мг, слід припинити, якщо у пацієнта спостерігаються симптоми нейропатії, щоб попередити виникнення необоротного стану.

Пацієнти з myasthenia gravis

Левофлоксацин слід використовувати з обережністю у пацієнтів з *myasthenia gravis*, тому що симптоми можуть бути посилені. Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, мають ефект нервово-м'язової блокади та можуть загострювати м'язову слабкість у пацієнтів з *myasthenia gravis*. У післяреєстраційний період у пацієнтів з *myasthenia gravis* із застосуванням фторхінолонів були асоційовані серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки та стани, що потребували заходів з підтримки дихання.

Гепатобіліарні порушення

Відомо про випадки некротичного гепатиту, аж до печінкової недостатності, що загрожувала життю, при прийомі левофлоксацину, переважно у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями, наприклад сепсисом (див. розділ 4.8). Пацієнтам слід порекомендувати припинити лікування та звернутися до лікаря, якщо виникають такі симптоми хвороби печінки, як анорексія, жовтяниця, темний колір сечі, свербіж або біль у ділянці живота.

Порушення зору

Якщо при прийомі левофлоксацину виникають будь-які порушення зору або побічні реакції з боку органів зору, слід негайно звернутися до офтальмолога (див. розділи 4.7, 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 хибнопозитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердження позитивних результатів на опіати за допомогою специфічних методів.

Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і у зв'язку з цим призводити до хибнонегативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.



Діти

Через несприятливий вплив на хрящ у ювенільних тварин (дивись розділ 5.3), а також обмеженими даними з безпеки та відповідному коригуванню дози, левофлоксацин слід застосовувати дітям та підліткам з інфекцією *M. Tuberculosis* тільки якщо вважається що користь перевищує ризик, і немає альтернативи лікування.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*Солі заліза, антациди, що містять магній або алюміній*

Всмоктування левофлоксацину значно знижується при застосуванні солей заліза, магнієвих та алюмінієвих антацидів або диданозину (стосується лише лікарських форм диданозину з алюмініє- та магнієвмісними буферними засобами) одночасно із Левофлоксацином, таблетками по 250 мг. 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, магніє- та алюмінієвмісні антациди або диданозин (стосується лише лікарських форм диданозину з алюмініє- та магнієвмісними буферними засобами), протягом 2 годин до або після прийому Левофлоксацину, таблеток по 250 мг.

Сукральфат

Біодоступність таблеток левофлоксацину значно зменшується при одночасному застосуванні препарату з сукральфатом. Якщо пацієнтові необхідно отримувати як сукральфат, так і Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, краще приймати сукральфат через 2 години після прийому Левофлоксацину, таблеток по 250 мг.

Теофілін

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії левофлоксацину з теофіліном у клінічних випробуваннях. Проте можливе суттєве зниження судомного порога при одночасному застосуванні хінолонів з теофіліном.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби

Одночасне застосування з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), може потенціювати ризик токсичності для центральної нервової системи, іноді пов'язане із застосуванням фторхінолонів. Найчастіше повідомлялося про взаємодію з еноксацином. Така взаємодія може відбуватися також із іншими фторхінолонами, але не достатньо документована. Пацієнти з наявністю судом в анамнезі піддаються більшому ризику. (Дивись також розділ 4.4.) Концентрація левофлоксацину у присутності фенбуфену приблизно на 13 % вища, ніж при прийомі лише левофлоксацину.

Пробенецид і циметидин

Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24 % та пробенециду на 34 %. Це пояснюється тим, що обидва препарати здатні блокувати каналцеву секрецію левофлоксацину. Слід з обережністю застосовувати левофлоксацин одночасно з лікарськими засобами, що впливають на каналцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо пацієнтам 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) можуть підвищуватися показники коагуляційних тестів (протромбіновий час/ міжнародне нормалізоване співвідношення (ПЧ/МНС)) та/або з'являтися кровотечі, які можуть бути вираженими.



Зважаючи на це, у пацієнтів, які отримують паралельно антагоністи вітаміну К, необхідно контролювати показники коагуляції (див. розділ 4.4).

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT

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

Лікарські засоби, що впливають на каналцеву секрецію

Застосування хінолінів у високих дозах та інших лікарських засобів, що впливають на каналцеву секрецію (пробенецид, циметидин, фуросемід, метотрексат) може призвести до порушення екскреції та підвищення рівнів хінолінів у сироватці крові.

4.6. Застосування під час вагітності та годування груддю

Жінки дітородного потенціалу

Слід уникати вагітності у жінок, які отримували левофлоксацин. Адекватні заходи контрацепції повинні бути прийняті.

Вагітність

Є обмежені дані використання левофлоксацину у вагітних жінок.

В дослідженнях на тваринах не виявлено прямого або непрямого шкідливого впливу щодо репродуктивної токсичності (дивись розділ 5.3).

Однак при відсутності даних клінічних досліджень і при наявності даних щодо можливого ушкодження хінолонами суглобового хряща зростаючого організму, левофлоксацин слід використовувати під час вагітності, тільки якщо вважається що користь переважає ризик, і є немає доступних альтернативних методів лікування.

Годування груддю

Левофлоксацин протипоказаний жінкам, які годують груддю. Інформація про виділення левофлоксацину в грудне молоко є недостатньою; однак інші фторхінолони виділяються в грудне молоко.

Однак при відсутності даних клінічних досліджень і при наявності даних щодо можливого ушкодження хінолонами суглобового хряща зростаючого організму препарат протипоказаний жінкам, які годують груддю (дивись розділ 5.3).

Фертильність

Левофлоксацин не зумовлює порушень фертильності або репродуктивної функції у тварин.

4.7. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами

Жодних досліджень щодо впливу левофлоксацину на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами не проводилося. Певні небажані ефекти (наприклад, запаморочення, сонливість, порушення зору) можуть негативно впливати на реакцію та концентрацію уваги пацієнтів, тому при лікуванні цим препаратом можуть зростати ризики в ситуаціях, що потребують хорошої реакції та концентрації уваги (зокрема керування автомобілем або робота з механічним обладнанням).

4.8 Побічні реакції

Нижче вказані побічні реакції, які можуть бути пов'язані з лікуванням левофлоксацином перераховані нижче за системами органів та частотою.



Оцінка частоти в багатьох випадках проводиться не з використанням даних рандомізованих досліджень відповідного обсягу, але на опублікованих даних, отриманих під час післяреєстраційного використання. Частоти визначаються як дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), не часто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), дуже рідко ($<1/10000$), "невідомо" (частота не може бути оцінена за наявними даними). Зверніть увагу, що частоти відносяться до короткостроковій терапії (<1 місяць)

Інфекції та інвазії

Нечасто: мікози (та проліферація інших резистентних мікроорганізмів), порушення нормальної мікрофлори кишечника та розвиток вторинної інфекції.

З боку кровоносної та лімфатичної систем

Нечасто: лейкопенія, еозинофілія.

Рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія.

Частота невідома: панцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія.

З боку імунної системи

Рідко: ангіоневротичний набряк, підвищена чутливість (див. розділ 4.4).

Частота невідома: анафілактичний шок (див. розділ 4.4) Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після першої дози.

Порушення обміну речовин і харчування

Нечасто: анорексія.

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

Частота невідома: гіперглікемія, гіпоглікемічна кома (див. розділ 4.4).

З боку психіки

Часто: безсоння.

Нечасто: тривожність, сплутаність свідомості, нервозність.

Рідко: психотичні реакції (наприклад, з галюцинаціями, параносю), депресія, ажитація, порушення сну, кошмари.

Частота невідома: психотичні розлади із загрозливою для пацієнта поведінкою, у тому числі суїцидальні думки або спроби самогубства (див. розділ 4.4).

З боку нервової системи

Часто: головний біль, запаморочення.

Нечасто: сонливість, тремор, дисгевзія (суб'єктивний розлад смаку).

Рідко: судоми, парестезія.

Частота невідома: периферична сенсорна або сенсомоторна нейропатія, паросмія (порушення нюху), включаючи аносмію (відсутність нюху), дискінезія в тому числі агевзія, екстра пірамідальні розлади, непритомність, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія.

З боку органів зору

Рідко: зорові порушення.

Частота невідома: транзиторна втрата зору (див. розділ 4.4).

З боку органів слуху

Нечасто: вертиго.

Рідко: шум у вухах.

Частота невідома: втрата слуху, погіршення слуху.

З боку серцево-судинної системи

Рідко: тахікардія, серцебиття.

Частота невідома: шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця, шлуночкові аритмія та шлуночкова тахікардія типу «пірует» (спостерігається переважно у хворих з



факторами ризику пролонгації інтервалу QT), подовження інтервалу QT, зареєстроване за допомогою ЕКГ (див. розділ 4.4 і 4.9).

Судинні розлади

Рідко: артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Рідко: бронхоспазм, задишка.

Дуже рідко: алергічний пневмоніт.

З боку травної системи

Часто: діарея, блювання, нудота.

Нечасто: біль в животі, диспепсія, метеоризм, запор.

Частота невідома: геморагічна діарея, що у рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, включаючи псевдомембранозний коліт (див. розділ 4.4), панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Часто: підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ).

Нечасто: підвищення рівня білірубину в крові.

Частота невідома: жовтяниця і тяжкі ураження печінки, включаючи випадки розвитку летальної гострої печінкової недостатності, в першу чергу у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями (див. розділ 4.4), гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Нечасто: висипання, свербіж, кропив'янка, гіпергідроз.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк.

Частота невідома: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, реакції фотосенсибілізації, лейкоцитарний васкуліт, стоматит. Реакції слизових оболонок можуть іноді виникати навіть після прийому першої дози.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини

Нечасто: артралгія, біль у м'язах.

Рідко: ураження сухожиль (див. розділ 4.4), у тому числі їх запалення (тендиніт) (наприклад ахіллового сухожилля), м'язова слабкість, яка може мати значення у пацієнтів з міастенією.

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

З боку нирок та сечовидільної системи

Нечасто: підвищення рівня креатиніну в крові.

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

Загальні розлади

Нечасто: астенія.

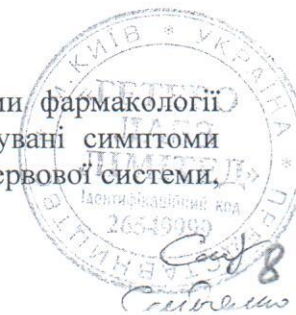
Дуже рідко: лихоманка.

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

До інших небажаних побічних ефектів, що асоціюються з прийомом фторхінолонів, належать напади порфірії у хворих на порфірію.

4.9 Передозування

Згідно з дослідженнями токсичності у тварин або клінічними дослідженнями фармакології застосування доз перевищуючих терапевтичні дози, найважливіші передбачувані симптоми передозування Левофлоксацину, таблеток по 250 мг, стосуються центральної нервової системи,



такі як запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, подовження QT-інтервалу, також можливі реакції з боку травного тракту, такі як нудота та ерозія слизових оболонок. Вплив на ЦНС, включаючи сплутаність свідомості, конвульсії, галюцинації, тремор спостерігалися в пост маркетингового досвіду.

Специфічного антидоту не існує. У разі передозування симптоматична терапія має бути застосована. Необхідно моніторинг показників ЕКГ, внаслідок можливості подовження QT-інтервалу. Для захисту слизової шлунка застосовують антацидні засоби. Гемодіаліз, у тому числі перитонеальний діаліз або хронічний амбулаторний перитонеальний діаліз, не є ефективним для виведення левофлоксацину з організму.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування, фторхінолони.
Код АТХ: J01M A12.

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

Механізм дії

Левофлоксацин проявляє *in vitro* активність проти *M. tuberculosis*, а також проти широкого спектра грам позитивних і грам негативних патогенних мікроорганізмів. Бактерицидний ефект проти *M. tuberculosis* забезпечується внаслідок пригнічення левофлоксацином ДНК-гірази, кодованої генами *gyrA* і *gyrB*.

Межові значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) левофлоксацину 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 хіміорезистентного туберкульозу левофлоксацином в рамках клінічних досліджень обмежена.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція та біодоступність

Левофлоксацин 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 левофлоксацину.

Дослідження біоеквівалентності було проведено з Левофлоксацином, таблетки по 500 мг. Після одноразової дози Левофлоксацину, таблетки по 500 мг, у здорових добровольців, середнє значення (SD) C_{max} левофлоксацину було $5,01 \pm 0,97$ мкг/мл (4,92 мкг/мл) і середнє значення (SD) $AUC_{0-інф}$ було $45,8 \pm 8,2$ мкг • год / мл (44,9 мкг • год / мл). Відоме середнє значення (\pm SD) T_{max} для оригінального препарату становить близько $1,72 \pm 0,76$ години.

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

Біотрансформація.

Левофлоксацин метаболізується незначною мірою, метаболітами є дисметил-левофлоксацин і левофлоксацин-N-оксид. Ці метаболіти становлять менше 5 % кількості препарату, що виділяється з сечею. Левофлоксацин 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).

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Фармакокінетика при нирковій недостатності після одноразового прийому перорально 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

Немає значних відмінностей у фармакокінетиці левофлоксацину у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку, та у пацієнтів жіночої та чоловічої статі.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не показали особливу небезпеку для людей на основі традиційних досліджень токсичності разової дози, токсичність повторних доз, канцерогенного потенціалу та репродуктивної токсичності.

Левофлоксацин не викликає погіршення фертильності або репродуктивної функції у щурів і його єдиний ефект на плід був затримка розвитку внаслідок токсичності для материнського організму.

Левофлоксацин не викликає генні мутації в бактеріальних або клітинах ссавців але індукує хромосомні аберації в клітинах легенів китайського хом'яка *in vitro*. Ці ефекти можуть бути віднесені до інгібування топоізомерази II. У тестах *in vivo* (мікроядерний, сестринські хроматидні обміни, неконтрольований синтез ДНК, визначення частоти домінантних леталей) не показали генотоксичної дії.

Дослідження на мишах показали, що левофлоксацин має фототоксичну активність тільки при дуже високих дозах. Левофлоксацин не виявляв генотоксичного потенціалу в аналізі фотомутагенності, і він зменшив розвиток пухлини в дослідженні фотоканцерогенності.

Як і інші фторхінолони, левофлоксацин показав вплив на хрящ (утворення пухирів і порожнин) у щурів і собак. Ці результати були більш виражені у молодих тварин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

6.1. Допоміжні речовини

Ядро таблетки: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат

Плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид, поліетиленгліколь/макрогол, заліза оксид червоний, полісорбат 80

6.2. Основні випадки несумісності

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

36 місяців



6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати не вище 30°C, захищати від світла.
Зберігати таблетки у блистерах в наданій коробці.

6.5. Тип та вміст первинної упаковки

Таблетки постачаються в блистерній упаковці (Алю/ПВХ/Аклар плівка).
Розмір упаковки: 10x10 у блистерах.

6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу

Немає особливих вимог.

Як для всіх лікарських засобів, будь-які невикористаний лікарський препарат слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. Власник реєстраційного посвідчення

Гетер Лабз Лімітед,
7-2-А2, Гетеро Корпорейт
Індастріал Естейтс
Санат Нагар
Хайдерабад – 500 018
Телангана, Індія
Тел: 0091- 40 - 23704923/24/25
Факс: 0091- 40 - 23704035, 23813359

8. ВООЗ НОМЕР ПОСИЛАННЯ (ПРОГРАМА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ)

ТВ244

9. ДАТА ПЕРШОЇ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ/ООНОВЛЕННЯ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

07 Вересня 2016

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Листопад 2016



**ЛИСТОК-ВКЛАДИШ З ІНФОРМАЦІЄЮ ДЛЯ ПАЦІЄНТА:
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧА**

Левофлоксацин, таблетки по 250 мг

Прочитайте весь листок-вкладиш уважно, перш ніж почати приймати ці ліки, так як він містить важливу для Вас інформацію.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, Вам доведеться прочитати його ще раз.
- Якщо у Вас є які-небудь додаткові питання, запитайте вашого лікаря.
- Ці ліки було призначено тільки для Вас. Не передавайте їх іншим. Це може зашкодити їм, навіть якщо їх ознаки хвороби такі ж, як ваша.
- Якщо у Вас виникли будь-які побічні ефекти, поговоріть з вашим лікарем. Це включає в себе будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані в даному листку-вкладиші.

В цьому листку-вкладишу міститься наступна інформація

1. Що таке Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, і для чого він використовується
2. Що Вам потрібно знати, перш ніж приймати Левофлоксацин, таблетки по 250 мг
3. Як приймати Левофлоксацин, таблетки по 250 мг
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Левофлоксацин, таблетки по 250 мг
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. ЩО ТАКЕ ЛЕВОФЛОКСАЦИН, ТАБЛЕТКИ ПО 250 МГ, І ДЛЯ ЧОГО ВІН ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ

Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, містить левофлоксацин в якості активного інгредієнта. Он відноситься до групи антибіотиків, під назвою фторхінолони. Левофлоксацин діє, вбиваючи бактерії, які спричиняють інфекції, в тому числі бактерії, які спричиняють туберкульоз (ТБ).

Левофлоксацин, таблетки по 250 мг використовується для лікування ТБ, викликаного *Mycobacterium tuberculosis*. Він завжди дається разом з іншими медикаментами для лікування ТБ.

Щоб допомогтивилікувати Ваш ТБ повністю, Ви повинні продовжувати приймати ці ліки на протязі повного курсу лікування, навіть якщо Ви починаєте відчувати себе краще. Це дуже важливо. Важливо також, що Ви не пропускали будь-якої дози.

2. ЩО ВАМ ПОТРІБНО ЗНАТИ, ПЕРШ НІЖ ПРИЙМАТИ ЛЕВОФЛОКСАЦИН, ТАБЛЕТКИ ПО 250 МГ

Не приймайте Левофлоксацин, таблетки по 250 мг:

- Якщо у Вас є алергія на левофлоксацин, або будь-які інші хінолінові антибіотики, такі як моксифлоксацин, ципрофлоксацин або офлоксацин, або будь-який з інших інгредієнтів левофлоксацина таблеток по 250 мг (перераховані в розділі 6 нижче). Ознаки алергічної реакції включають: висип, проблеми з ковтанням або диханням, набряк губ, обличчя, горла або язика
- якщо Ви коли-небудь мали епілепсію
- якщо Ви коли-небудь мали проблеми з сухожиллями, таких як тендиніт, що було пов'язано з лікуванням "хінолоновими антибіотиками".
- якщо Ви годуєте груддю

Не приймайте ці ліки, якщо будь-що з перерахованого вище відноситься до Вас. Якщо Ви не впевнені, поговоріть з вашим лікарем, перш ніж приймати Левофлоксацин, таблетки по 250 мг.

Попередження і запобіжні заходи



Поговоріть з Вашим лікарем, перш ніж приймати Левофлоксацин таблетки по 250 мг:

- Якщо Вам 65 років або старше
- Якщо Ви використовуєте кортикостероїди, іноді називають стероїди (дивіться розділ «Інші ліки і Левофлоксацин, таблетки по 250 мг» нижче)
- Якщо Ви коли-небудь мали напад (епілептичний)
- Якщо Ви мали пошкодження мозку через інсульт або інші черепно-мозкові травми
- Якщо у Вас є проблеми з нирками
- Якщо у Вас встановлено дефіцит «глюкози-6-фосфатдегідрогенази». Якщо так, то Ви, швидше за все, будете мати серйозні проблеми з кров'ю, коли будете приймати ці ліки
- Якщо Ви коли-небудь мали проблеми з психічним здоров'ям
- Якщо у Вас коли-небудь були проблеми з серцем: слід дотримуватися обережності при використанні левофлоксацину, якщо Ви народилися з або маєте сімейну історію тривалого інтервалу QT (видно на ЕКГ, запису електричної активності серця), маєте сольовий дисбаланс в крові (особливо низький рівень калію і магнію в крові), маєте дуже повільний серцевий ритм (так звана «брадикардія»), маєте слабке серце (серцева недостатність), є історія серцевого нападу (інфаркт міокарда), Ви жінка або літня людина або Ви приймаєте інші ліки, які призводять до патологічних змін на ЕКГ (див розділ «Інші ліки і Левофлоксацин, таблетки по 250 мг»).
- Якщо Ви діабетик
- Якщо Ви коли-небудь мали проблеми з печінкою
- Якщо Ви страждаєте від міастенії (аномальна м'язова втома, що веде до слабкості і в тяжких випадках паралічу), приймаючи Левофлоксацин, таблетки по 250 мг може погіршити симптоми Вашого захворювання.
- Якщо Ви або будь-який член Вашої родини маєте дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази (рідкісне спадкове захворювання), скажіть лікареві, який порадить, чи підходить для Вас Левофлоксацин, таблетки по 250 мг.

При прийомі Левофлоксацину, таблетки по 250 мг

Намагайтеся триматися подалі від прямих сонячних променів, приймаючи ці ліки і протягом 2-х днів після того, як ви перестанете приймати їх. Ваша шкіра може стати набагато більш чутливою до сонця і може отримати опік, поколювання або сильно покритись пухирями. Тому рекомендується вжити таких заходів обережності:

- Завжди носіть капелюх і одяг, які охоплюють ваші руки і ноги
- Переконайтеся, що ви використовуєте сонцезахисний крем з високим коефіцієнтом захисту
- Уникайте шезлонги
- Ризик серцевих проблем може зрости з більш високими дозами, тому Ви повинні дотримуватися призначених доз.
- Існує невеликий ризик того, що у вас можуть виникнути серйозна, раптова алергічна реакція (анафілактична реакція/шок), навіть з першої дози. Симптоми включають в себе стиснення в груді, відчуття запаморочення, нудоти або слабкості, або головокружіння при вставанні. Якщо так, то припинити прийом Левофлоксацину, таблетки по 250 мг і негайно зверніться за медичною допомогою.
- Левофлоксацин, таблетки по 250 мг можуть викликати швидке і важке запалення печінки, яке може привести до о загрозованої для життя печінкової недостатності (у тому числі зі смертельними наслідками, дивіться розділ 4 «Можливі побічні ефекти»). Якщо Ви раптом відчували нездужання і / або будучи хворим, а також маєте пожовтіння білків очей (жовтяниця), темну сечу, свербіж шкіри, схильність до кровотеч або сплутаність свідомості (симптоми зниженої функції печінки або швидке і сильне запалення печінки), будь ласка, зверніться до лікаря, перш ніж приймати далі таблетки.
- Якщо у Вас розвивається реакція шкіри або реакції утворення пухирів/лущення шкіри і/або слизових оболонок (дивись розділ 4 «Можливі побічні ефекти») зверніться до лікаря негайно, перш ніж продовжити лікування.
- Хінолонові антибіотики, включаючи Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, можуть викликати судомі. Якщо це станеться, припинити прийом Левофлоксацину, таблеток по 250 мг і негайно



зверніться до лікаря.

- Ви можете відчувати симптоми нейропатії, такі як біль, печіння, поколювання, оніміння та / або слабкість. Якщо це станеться, повідомте вашого лікаря негайно перед продовженням лікування Левофлоксацином, таблетки по 250 мг.
- У Вас можуть виникнути проблеми з психічним здоров'ям, навіть при прийомі хінолонових антибіотиків, в тому числі Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, в перший раз, у дуже рідкісних випадках депресія або проблеми з психічним здоров'ям можуть призводити до думки про самогубство і поведінки яка може бути небезпечною для себе, такі як спроби самогубства (див розділ 4 «Можливі побічні ефекти»). Якщо у Вас виникли такі реакції, припиніть приймати Левофлоксацин, таблетки по 250 мг і негайно повідомте про це лікаря.
- У Вас може розвинути пронос під час або після прийому антибіотиків, включаючи Левофлоксацин, таблетки по 250 мг. Якщо це стає серйозним або постійним або Ви помітили, що ваш стул містить кров або слиз, Ви повинні припинити прийом Левофлоксацину, таблетки по 250 мг негайно і звернутися до лікаря. Ви не повинні приймати ліки, які зупиняють або сповільнюють моторику кишечника.
- Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, можуть іноді викликати біль і запалення сухожиль, особливо якщо Ви похилого віку або якщо Ви приймаєте кортикостероїди. При перших ознаках будь-якого болю або запалення, Ви повинні припинити приймати Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, надати відпочинок ураженій кінцівці і звернутися до лікаря негайно. Уникайте непотрібних вправ, так як це може збільшити ризик розриву сухожилля. Запалення і розриви сухожиль можуть виникати навіть до кількох місяців після припинення терапії з Левофлоксацином, таблетки по 250 мг.
- Хінолонові антибіотики можуть зробити Вашу шкіру більш чутливою до сонячного світла або ультрафіолетового світла. Ви повинні уникати тривалого впливу сонячного світла або сильного сонячного світла і не повинні використовувати солярій або будь-які інші УФ-лампи при прийомі Левофлоксацину, таблетки по 250 мг.
- Якщо у Вас діабет і Ви використовуєте ліки, щоб контролювати свій рівень цукру в крові, Ви повинні ретельно контролювати рівень цукру в крові, так як Левофлоксацин, таблетки по 250 мг в таких випадках може знизити рівень цукру в крові.

Інші ліки і Левофлоксацин, таблетки по 250 мг

Будь ласка, повідомте свого лікаря, якщо Ви приймаєте або нещодавно приймали будь-які інші ліки. Це включає ліки, які Ви купуєте без рецепта, в тому числі лікарські засоби рослинного походження. Це тому, що Левофлоксацин, таблетки по 250 мг може вплинути на дію деяких інших ліків. Крім того, деякі ліки можуть впливати на механізм дії Левофлоксацину, таблеток по 250 мг.

Зокрема, повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте будь-які з наступних лікарських засобів. Це тому, що він може збільшити ризик отримання Вами побічних ефектів при прийомі Левофлоксацину, таблеток по 250 мг:

- Кортикостероїди, яку іноді називають стероїди - використовується при запаленні. Ви можете з більшою ймовірністю мати запалення та / або розрив сухожиль.
- Варфарин - використовується для розрідження крові. Ви можете з більшою ймовірністю мати кровотечу. Вашому лікуючому лікарю, можливо, буде необхідно отримувати регулярні аналізи крові, щоб перевірити, наскільки добре ваша кров може згорнутися.
- Теофілін - використовується для проблем з диханням. Ви можете з більшою ймовірністю мати припадок (напад), якщо ви приймаєте теофілін з Левофлоксацином, таблетки по 250 мг.
- нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) - використовується для полегшення болю і запалення, такі як аспірин, ібупрофен, фенбуфен, кетопрофен та індометацин. Ви можете з більшою ймовірністю мати припадок (напад), якщо приймаєте Левофлоксацин, таблетки по 250 мг.
- Циклоспорин - використовується після трансплантації органів. Ви можете з більшою ймовірністю мати побічні ефекти циклоспорину.
- Ліки, які відомі впливом на ваш серцевий ритм. Вони включають в себе лікарські засоби, що використовуються при порушеннях серцевого ритму (антиаритмічні, такі як хінідин,



гідрохінідин, дизопірамід, соталол, дофетилід, ібутилід і аміодарон), депресії (трициклічні антидепресанти, такі як амітриптилін і іміпрамін), для психічних розладів (антипсихотичні препарати), для бактеріальних інфекцій (антибіотики «макроліди», такі як еритроміцин, азитроміцин і кларитроміцин), а також лікування болю або наркотичної залежності (метадон).

Особливу увагу слід проявляти при прийнятті будь-якого з цих препаратів сумісно з Левофлоксацином, таблетки по 250 мг. Якщо у вас є проблеми з нирками, Ваш лікуючий лікар може надати Вам більш низьку дозу.

Не приймайте Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, одночасно з наступними лікарськими засобами. Тому, що вони можуть вплинути на спосіб дії Левофлоксацину, таблетки по 250 мг:

- таблетки заліза (для лікування анемії), добавки цинку, магнію або алюміній-місткі антациди (для лікування печії), диданозин або сукралфат (при виразковій хворобі шлунка). Не приймайте ці ліки одночасно з Левофлоксацином, таблетки по 250 мг. Приймайте ці ліки, принаймні за 2 години до або після прийому Левофлоксацину, таблетки по 250 мг.

Аналіз сечі на опіати

Аналіз сечі може показати «хибнопозитивні» результати для сильних знеболюючих так званих «опіатів» у людей, які приймають Левофлоксацин, таблетки по 250 мг. Якщо ваш лікар призначив аналіз сечі, скажіть вашому лікарю, що ви приймаєте Левофлоксацин, таблетки по 250 мг.

Вагітність і годування груддю

Якщо Ви завагітніли, або плануєте вагітність, слід звернутися до лікаря, щоб обговорити потенційні користі та ризики, пов'язані з вашою терапією туберкульозу для Вас і вашій дитині. Оскільки безпеку прийому Левофлоксацину, таблетки по 250 мг під час вагітності не було досліджено у людей, Ви повинні уникати вагітності під час лікування, Ви або Ваш партнер повинні використовувати надійну форму бар'єрної контрацепції (наприклад, презерватив), або оральну форму (таблетки) або інші гормональні контрацептиви (наприклад, імплантанти, ін'єкції).

Так як левофлоксацин може переходити в молоко матері і може зашкодити розвиткові скелета вашої дитини, ви не повинні годувати груддю при прийомі Левофлоксацину, таблеток по 250 мг.

Керування транспортними засобами і використання машин

Ви можете отримати побічні ефекти після прийому цих ліків, в тому числі почуття запаморочення, сонливість, почуття кружіння (вертиго) або зміну зору. Деякі з цих побічних ефектів може вплинути на Ваші здатність зосередитися і швидкість реакції. Якщо це станеться, не сідайте за кермо або не виконуйте будь-яку роботу, яка вимагає високого рівня уваги.

3. ЯК ПРИЙМАТИ ЛЕВОФЛОКСАЦИН, ТАБЛЕТКИ ПО 250 МГ

Завжди приймайте Левофлоксацин, таблетки по 250 мг точно так, як ваш лікар сказав вам. Ви повинні перевірити з вашим лікарем, якщо ви не впевнені.

Рекомендована доза для дорослих і підлітків становить від 750 мг до 1000 мг один раз на день.

Якщо у Вас порушена функція нирок, лікар може прийняти рішення про прийом меншої дози.

Ви можете приймати Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, з їжею або між прийомами їжі. Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, для перорального застосування. Таблетку слід ковтати цілком і з великою кількістю рідини. Намагайтесь приймати таблетку приблизно в один і той же час кожного дня.

Застосування у дітей від 5 років:

Рекомендована доза становить 10-15 мг/кг, один раз в день



Маса тіла, кг	Добова доза Левофлоксацину таблеток по 250 мг
16-23	1 таблетка один раз на добу
24-30	1 і ½ таблетки один раз на добу

Левофлоксацин, таблетки по 250 мг не призначається для дітей у віці до 5 років.

Левофлоксацин не рекомендується для дітей вагою до 10 кг.

• Якщо ви прийняли більше Левофлоксацину, таблетки по 250 мг, ніж Вам було призначено, то ви повинні

Якщо ви випадково прийняли більше таблеток, ніж ви повинні приймати, повідомте свого лікаря або відразу отримайте іншу медичну консультацію. Беріть упаковку ліків з собою. Це для того, щоб лікар знав, що ви прийняли. Наступні ефекти можуть виникнути: судомні напади (судоми), почуття сплутаності свідомості, запаморочення, втрати свідомості, поява тремору та проблем з серцем - що призводить до нерівномірного серцебиття, а також погане самопочуття (нудота) або поява печії в шлунку.

Якщо ви забули прийняти Левофлоксацин, таблетки по 250 мг

Якщо ви забули прийняти дозу, прийміть її, як тільки ви згадаєте, якщо ваша наступна доза не має бути прийнята протягом 8 годин. Не подвоюйте наступну дозу, щоб компенсувати пропущені дози.

Якщо ви припините приймати Левофлоксацин, таблетки по 250 мг

Не припиняйте приймати Левофлоксацин 250 мг таблетки тільки тому, що ви відчуєте себе краще. Важливо, щоб ви закінчили курс таблеток, що ваш лікар призначив для вас. Якщо ви припините приймати таблетки занадто рано, інфекція може повернутися, ваш стан може погіршитися або бактерії можуть стати стійкими до дії ліків.

Якщо у вас є які-небудь додаткові питання щодо використання цього лікарського засобу, попросіть вашого постачальника медичних послуг.

4. МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Як всі ліки, Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, можуть викликати побічні ефекти, хоча і не у всіх. При лікуванні туберкульозу, не завжди можна сказати, чи є деякі з небажаних ефектів, які відбуваються, викликані Левофлоксацином, таблетки по 250 мг, чи іншими лікарськими засобами, які приймаються в той же час, або самої хворобою. З цієї причини, важливо, щоби ви повідомляли свого лікаря про будь-які зміни у своєму здоров'ї.

Загальні побічні ефекти (можуть з'явитися у від 1 до 10 на кожні 100 чоловік):

- Відчуття нудоти (нудота) і діарея
- Збільшення рівня деяких печінкових ферментів в крові
- Головний біль, запаморочення, відчуття проблеми зі сном

Незвичайні побічні ефекти (можуть з'явитися у від 1 до 10 на кожні 1000 чоловік):

- Сверблячка і висип на шкірі
- Втрата апетиту, розлад шлунку (диспепсія), відчуття нудоти (блювота) або болю в області живота, почуття роздутості (метеоризм) або запор
- почуття вертіння (вертиго), почуття сонливості або почуття нервозності
- Аналізи крові можуть показати неправильні результати через печінкові (білірубін підвищений) або ниркові (креатинін підвищений) проблеми
- Зміни в кількості білих кров'яних клітин, виявилися в результатах деяких аналізів крові
- Загальна слабкість
- Збільшення кількості інших бактерій або грибів, які зазвичай зустрічаються в організмі, які можуть потребувати лікування
- Почуття стресу (тривоги)

Рідкі (можуть з'явитися у від 1 до 10 на кожні 10000 чоловік):

- Рідкий пронос, який може містити кров, можливо зі спазмами шлунку і високою



температурою. Це можуть бути ознаки серйозної проблеми кишечника

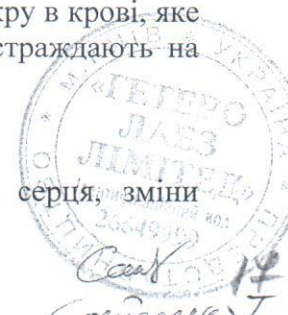
- Біль і запалення ваших сухожиль. Ахіллове сухожилля зазнає впливу найбільш часто і в деяких випадках сухожилля може мати розрив
- Судоми (конвульсії)
- Відчуття поколювання в ваших руках і ногах (парестезії) або тремтіння
- Почуття депресії, психічні проблеми, почуття неспокою (хвилювання) або почуття збентеження
- Незвичайно швидке биття вашого серця (тахікардія) або низький кров'яний тиск (гіпотонія)
- Біль у суглобах або м'язові болі
- Синці та легкість кровотеч за рахунок зниження кількості тромбоцитів у крові (тромбоцитопенія)
- Низька кількість білих кров'яних клітин (так звана нейтропенія)
- Утруднене дихання або задишка (бронхоспазм)
- Задишка (диспноє)
- Сильний свербіж або кропив'янка (називається кропив'янка)

Дуже рідкісні побічні ефекти (можуть з'явитися у від 1 до 10 на кожні 100000 чоловік):

- Алергічні реакції. Ознаки можуть включати в себе: висип, проблеми з ковтанням або диханням, набряк губ, обличчя, горла або язика
- печіння, поколювання, біль або оніміння. Це можуть бути ознаки так званої "невропатія"
- Підвищена чутливість шкіри до сонця і ультрафіолетового світла
- Зниження рівня цукру в крові (гіпоглікемія). Це найбільш актуально для людей, які лікуються засобами для лікування діабету
- Проблеми зі слухом або зором або зміни у сприйнятті смаку і запаху
- Бачити або почути речі, які не існують (галюцинації), зміна вашої думки (психотичні реакції) з ризиком мати суїцидальні думки або дії
- Зменшення кругообігу (анафілактичний шок)
- Слабкість м'язів. Це важливо для людей з міастенією (рідкісне захворювання нервової системи)
- Запалення печінки, зміни в роботі нирок і іноді ниркова недостатність, яка може бути наслідком алергічної реакції нирок та називається інтерстиціальний нефрит
- Підвищена температура, біль у горлі та загальне відчуття нездужання, яке не проходить. Це може бути пов'язано зі зниженням числа білих кров'яних клітин
- Лихоманка і алергічні реакції легких

Інші можливі побічні ефекти, що виникають з невідомою частотою, включають в себе

- Важкі шкірні висипання, які можуть включати в себе появу пухирів або лущення шкіри навколо губ, очей, рота, носа і статевих органів
- запалення печінки з такими симптомами, як втрата апетиту, зміна кольору шкіри та очей на жовтий, потемніння сечі, свербіж або болісний шлунок (живіт).
- Зниження числа червоних клітин крові (анемія), зниження числа всіх видів клітин крові (панцитопенія)
- Гіпертрофована імунна відповідь (гіперчутливість)
- Підвищене потовиділення
- Біль, в тому числі біль в спині, грудях і кінцівках
- Порушення руху м'язів (рабдоміоліз)
- Проблеми руху і ходьби (дискінезія, екстрапірамідні розлади)
- Атаки порфірії у людей, у яких вже є порфірія (дуже рідкісне метаболічне захворювання)
- Запалення кровоносних судин внаслідок алергічної реакції.
- Підвищення рівня цукру в крові (гіперглікемія) або зниження Ваших рівнів цукру в крові, яке може призвести до коми (гіпоглікемічна кома). Це важливо для людей, які страждають на діабет.
- Тимчасова втрата свідомості або пози (непритомність)
- Тимчасова втрата зору
- Загрозливі для життя порушення серцевого ритму, включаючи зупинки серця, зміни



серцевого ритму (так звана «продлонгація інтервалу QT», яка спостерігається на електричному записи серцевого ритму (ЕКГ))

- Панкреатит
- Стійкий головний біль з або без порушення зору (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія)

Якщо який-небудь з побічних ефектів стає серйозним, або якщо ви помітили будь-які побічні ефекти, не перераховані в даному листку вкладки, будь ласка, повідомте свого лікаря.

5. ЯК ЗБЕРІГАТИ ЛЕВОФЛОКСАЦИН, ТАБЛЕТКИ ПО 250 МГ

Тримайте ці ліки поза увагою і досяжності дітей.

Зберігати не вище 30°C, захищати від світла.

Зберігати таблетки у блистерах в наданій коробці.

Не використовуйте ці ліки після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці після {EXP}. Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Не викидайте будь-які ліки у стічні води або у побутові відходи. Запитайте свого лікаря, як викинути ліки, які Ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. ВМІСТ УПАКОВКИ ТА ІНША ІНФОРМАЦІЯ

Що Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, містить

Діюча речовина: левофлоксацин. Кожна таблетка містить 250 мг левофлоксацину (у вигляді гемігідрату).

Інші інгредієнти:

Ядро таблетки: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат.

Плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид, поліетиленгліколь, полісорбат 80, заліза оксид червоний.

Як Левофлоксацин, таблетки по 250 мг, виглядає та вміст упаковки

Левофлоксацин, таблетки по 250 мг оранжевого кольору, капсулоподібної форми, двоопуклі, вкриті плівкою оболонкою таблетки з написом «I» з одного боку і «25» з іншого боку.

Без ризику.

Таблетки надаються в блистерній упаковці (Алю/ ПВХ/Аклар плівка).

Розмір упаковки: 10x10 у блистері.

Постачальник і виробник

Постачальник	Виробник
Гетеро Лабз Лімітед, 7-2-A2, Гетеро Корпорейт Індастріал Естеїтс Санат Нагар Хайдерабад – 500 018 Телангана, Індія Тел.: 0091-40-23704923/24/25 Факс: 0091-40-23704035, 23813359 E-mail: contact@heterodrugs.com	Гетеро Лабз Лімітед, Юніт V No. 439, 440, 441 & 458 АПІС Формулейшн СЕЗ Полепаллі віледж, Джадчерла Мандал Махабуб Нагар Дістрікт Телангана, Індія. тел.: 91-8458-277106/277210 факс: 91-8458 277135 Email:contact@heterodrugs.com

Для отримання будь-якої інформації про це лікарський засіб, будь ласка, зверніться до постачальника.

Ця брошура була востаннє затверджена у Листопаді 2016 року.

Детальна інформація про цей лікарський засіб можна знайти на веб-сайті Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ): <http://www.who.int/prequal/>



Levofloxacin 250 mg Tablets

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.

Pink coloured, capsule shaped, biconvex, film coated tablets debossed with '25' on one side and 'I' on the other side.

No score line.

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 for tuberculosis, e.g those of WHO: (http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/).

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, and 1000 mg for patients weighing 46 kg or more.

Children of 5 years of age or older:

The recommended dose is 10-15 mg/kg, 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 suited for children under 5 years of age.

Levofloxacin is not recommended for children under 10 kg.



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 with food or between meals. (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 section 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*

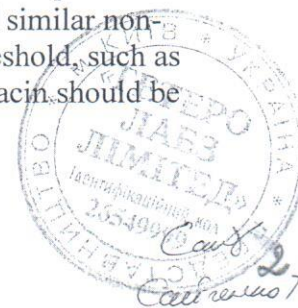
Tendinitis may rarely occur. It most frequently involves the Achilles tendon and may lead to tendon rupture. It may occur at any time during therapy and also several months after discontinuation of treatment. The risk of tendinitis and tendon rupture is increased in the elderly, and in patients receiving daily doses 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. All patients should consult their physician if they experience symptoms of tendinitis. If tendinitis is suspected, treatment with levofloxacin must be halted immediately, and appropriate treatment (e.g. immobilisation) must be initiated for the affected tendon (see section 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 pseudomembranous colitis 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 doctor 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).

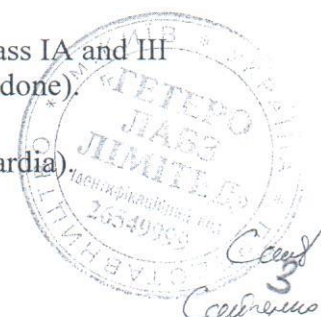
Psychotic reactions

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)
- preexisting 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 doctor 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.

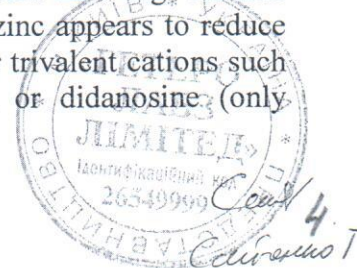
Paediatric population

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.

Lactation

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 can not 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 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 and 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 loss, hearing impaired

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

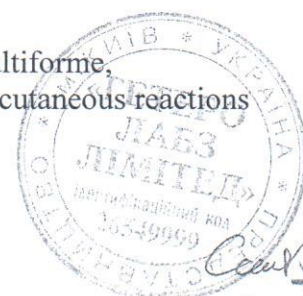
Not known: jaundice and severe liver injury, including cases with acute liver failure, primarily in patients with severe underlying diseases (see section 4.4), hepatitis.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: rash, pruritus, urticaria, hyperhidrosis

Very rare: angioneurotic oedema

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

Musculoskeletal and Connective tissue disorders

Uncommon: arhralgia, 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 gastro-intestinal 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.

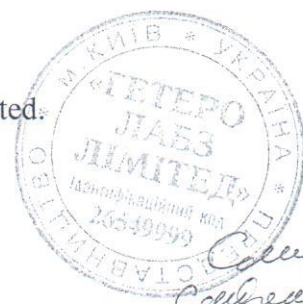
Mechanism of action

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.

A bioequivalent study was conducted with 500-mg tablets, which is proportionally similar to Levofloxacin 250 mg Tablets in composition. Following a single dose of Levofloxacin 500 mg Tablets in healthy volunteers, mean (SD) levofloxacin C_{max} was 5.01 ± 0.97 µg/ml (4.92 µg/ml) and the mean (SD) AUC_{0-inf} was 45.8 ± 8.2 µg•hour/ml (44.9 µg•hour/ml). The reported mean (±SD) t_{max} for the innovator product is about 1.72±0.76 hours.

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 - 40	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

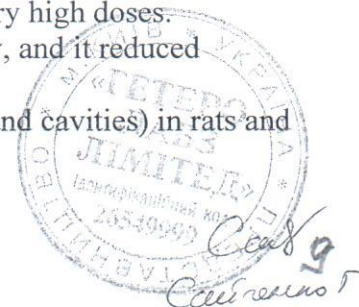
Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of single dose toxicity, repeated dose toxicity, carcinogenic potential and toxicity to reproduction and development. Levofloxacin caused no impairment of fertility or reproductive performance in rats and its only effect 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: Microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone, magnesium stearate

Film coat: hypromellose, titanium dioxide, polyethylene glycol/macrogol, iron oxide red, polysorbate 80

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

36 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C, protect from light.

Store tablets in the blisters in the provided carton.

6.5 Nature and contents of container

The tablets are provided in blister packs (Alu/PVC/Aclar film).

Pack size: 10x10's Blister.

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

Hetero Labs Limited,

7-2-A2, Hetero Corporate

Industrial Estates

Sanath Nagar

Hyderabad – 500 018

Telangana, India

Phone: 0091- 40 - 23704923/24/25

Fax: 0091- 40 – 23704035, 23813359

8. WHO REFERENCE NUMBER (PREQUALIFICATION PROGRAMME)

TB244

9. DATE OF FIRST PREQUALIFICATION/ LAST RENEWAL

07 September 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

November 2016



PATIENT INFORMATION LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Levofloxacin 250 mg Tablets

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your health care provider.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your health care provider. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

What is in this leaflet

1. What Levofloxacin 250 mg Tablets is and what it is used for
2. What you need to know before you take Levofloxacin 250 mg Tablets
3. How to take Levofloxacin 250 mg Tablets
4. Possible side effects
5. How to store Levofloxacin 250 mg Tablets
6. Contents of the pack and other information

1. WHAT LEVOFLOXACIN 250 MG TABLETS IS AND WHAT IT IS USED FOR

Levofloxacin 250 mg Tablets contains levofloxacin as the active ingredient. This belongs to a group of antibiotics called fluoroquinolones. Levofloxacin works by killing bacteria that cause infections, including the bacteria that cause tuberculosis (TB).

Levofloxacin 250 mg Tablets is used to treat TB caused by *Mycobacterium tuberculosis*. It is always given together with other medicines for TB.

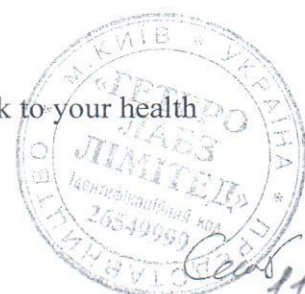
To help clear up your TB completely, you must keep taking this medicine for the full time of treatment, even if you begin to feel better. This is very important. It is also important that you do not miss any doses.

2. WHAT YOU NEED TO KNOW BEFORE YOU TAKE LEVOFLOXACIN 250 MG TABLETS

Do not take Levofloxacin 250 mg Tablets:

- if you are allergic to levofloxacin, any other quinolone antibiotic such as moxifloxacin, ciprofloxacin or ofloxacin, or any of the other ingredients of Levofloxacin 250 mg Tablets (listed in Section 6 below). Signs of an allergic reaction include: rash, swallowing or breathing problems, swelling of your lips, face, throat or tongue
- if you have ever had epilepsy
- if you have ever had a problem with your tendons such as tendinitis that was related to treatment with a 'quinolone antibiotic'.
- if you are breast-feeding

Do not take this medicine if any of the above applies to you. If you are not sure, talk to your health care provider before taking Levofloxacin 250 mg Tablets.



Warnings and precautions

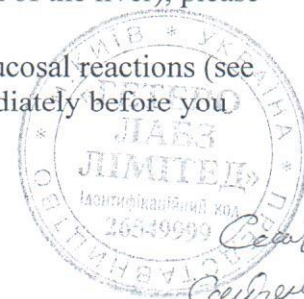
Talk to your health care provider before taking Levofloxacin 250 mg Tablets:

- If you are 65 years or older
- If you are using corticosteroids, sometimes called steroids (see “Other medicines and Levofloxacin 250 mg Tablets” below)
- If you have ever had a fit (seizure)
- If you have had damage to your brain due to a stroke or other brain injury
- If you have kidney problems
- If you have something known as ‘glucose – 6 – phosphate dehydrogenase deficiency’. If so, you are more likely to have serious problems with your blood when taking this medicine
- If you have ever had mental health problems
- If you have ever had heart problems: caution should be taken when using levofloxacin, if you were born with or have family history of prolonged QT interval (seen on ECG, electrical recording of the heart), have salt imbalance in the blood (especially low level of potassium or magnesium in the blood), have a very slow heart rhythm (called ‘bradycardia’), have a weak heart (heart failure), have a history of heart attack (myocardial infarction), you are female or elderly or you are taking other medicines that result in abnormal ECG changes (see section “Other medicines and Levofloxacin 250 mg Tablets”).
- If you are diabetic
- If you have ever had liver problems
- If you suffer from myasthenia gravis (abnormal muscle fatigue leading to weakness and in serious cases paralysis), taking Levofloxacin 250 mg Tablets may worsen the symptoms of your disease.
- If you or any member of your family have glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (a rare hereditary disease), tell your health care provider, who will advise whether Levofloxacin 250 mg Tablets is suitable for you.

When taking Levofloxacin 250 mg Tablets

Try to keep out of direct sunlight while taking this medicine and for 2 days after you stop taking it. Your skin may become much more sensitive to the sun and may burn, tingle or severely blister. Therefore it is recommended you take the following precautions:

- Always wear a hat and clothes which cover your arms and legs
- Make sure you use high factor sun cream
- Avoid sun beds
- The risk of heart problems may increase with higher doses, therefore, you should keep to the prescribed dose.
- There is a small risk that you may experience a severe, sudden allergic reaction (an anaphylactic reaction/shock) even with the first dose. Symptoms include tightness in the chest, feeling dizzy, feeling sick or faint, or dizziness when standing up. If so, stop taking Levofloxacin 250 mg Tablets and seek medical help immediately.
- Levofloxacin 250 mg Tablets may cause a rapid and severe inflammation of the liver which could lead to life-threatening liver failure (including fatal cases, see section 4, ‘Possible side effects’). If you suddenly feel unwell and/or are being sick and also have yellowing of the whites of the eyes (jaundice), dark urine, itching of the skin, a tendency to bleed or confusion (symptoms of a reduced liver function or a rapid and severe inflammation of the liver), please contact your health care provider before taking any more tablets.
- If you develop a skin reaction or blistering / peeling of the skin and/or mucosal reactions (see section 4, ‘Possible side effects’) contact your health care provider immediately before you continue treatment.



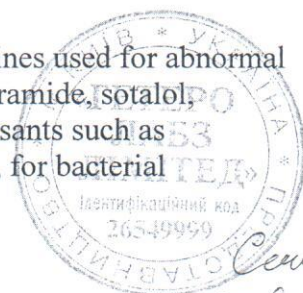
- Quinolone antibiotics, including Levofloxacin 250 mg Tablets, may cause convulsions. If this happens, stop taking Levofloxacin 250 mg Tablets and contact your health care provider immediately.
- You may experience symptoms of neuropathy such as pain, burning, tingling, numbness and/or weakness. If this happens, inform your health care provider immediately prior to continuing treatment with Levofloxacin 250 mg Tablets.
- You may experience mental health problems even when taking quinolone antibiotics, including Levofloxacin 250 mg Tablets, for the first time. In very rare cases depression or mental health problems have led to suicidal thoughts and self-endangering behaviour such as suicide attempts (see section 4, 'Possible side effects'). If you develop such reactions, stop taking Levofloxacin 250 mg Tablets and inform your health care provider immediately.
- You may develop diarrhoea whilst or after taking antibiotics including Levofloxacin 250 mg Tablets. If this becomes severe or persistent or you notice that your stool contains blood or mucus you should stop taking Levofloxacin 250 mg Tablets immediately and consult your health care provider. You should not take medicines that stop or slow down bowel movement.
- Levofloxacin 250 mg Tablets may occasionally cause pain and inflammation of your tendons, particularly if you are elderly or if you are also taking corticosteroids. At the first sign of any pain or inflammation you should stop taking Levofloxacin 250 mg Tablets, rest the affected limb and consult your health care provider immediately. Avoid any unnecessary exercise, as this might increase the risk of a tendon rupture. Inflammation and ruptures of tendons may occur even up to several months after discontinuing therapy with Levofloxacin 250 mg Tablets.
- Quinolone antibiotics may make your skin become more sensitive to sunlight or UV light. You should avoid prolonged exposure to sunlight or strong sunlight and should not use a sunbed or any other UV lamp while taking Levofloxacin 250 mg Tablets.
- If you have diabetes and are using medicines to control your blood sugar, you should monitor your blood sugar levels carefully, as Levofloxacin 250 mg Tablets in such cases may lower blood sugar levels.

Other medicines and Levofloxacin 250 mg Tablets

Please tell your health care provider if you are taking or have recently taken any other medicines. This includes medicines you buy without a prescription, including herbal medicines. This is because Levofloxacin 250 mg Tablets can affect the way some other medicines work. Also some medicines can affect the way Levofloxacin 250 mg Tablets work.

In particular, tell your health care provider if you are taking any of the following medicines. This is because it can increase the risk of you getting side effects, when taken with Levofloxacin 250 mg Tablets:

- Corticosteroids, sometimes called steroids – used for inflammation. You may be more likely to have inflammation and/or breakage of your tendons.
- Warfarin - used to thin the blood. You may be more likely to have a bleed. Your health care provider may need to take regular blood tests to check how well your blood can clot.
- Theophylline - used for breathing problems. You may be more likely to have a fit (seizure) if you take theophylline with Levofloxacin 250 mg Tablets.
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - used for relief of pain and inflammation such as aspirin, ibuprofen, fenbufen, ketoprofen and indomethacin. You may be more likely to have a fit (seizure) if taken with Levofloxacin 250 mg Tablets.
- Cyclosporin - used after organ transplants. You may be more likely to get the side effects of cyclosporin
- Medicines known to affect the way your heart beats. This include medicines used for abnormal heart rhythm (antiarrhythmics such as quinidine, hydroquinidine, disopyramide, sotalol, dofetilide, ibutilide and amiodarone), for depression (tricyclic antidepressants such as amitriptyline and imipramine), for psychiatric disorders (antipsychotics), for bacterial



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

If you take more Levofloxacin 250 mg Tablets than you should

If you accidentally take more tablets than you should, tell a health care provider or get other medical advice straight away. Take the medicine pack with you. This is so the health care provider knows what you have taken. The following effects may happen: convulsive fits (seizures), feeling confused, dizzy, less conscious, having tremor and heart problems - leading to uneven heart beats as well as feeling sick (nausea) or having stomach burning.

If you forget to take Levofloxacin 250 mg Tablets

If you forgot to take a dose, take it as soon as you remember unless your next dose is due within 8 hours. Do not double-up the next dose to make up for the missed dose.

If you stop taking Levofloxacin 250 mg Tablets

Do not stop taking Levofloxacin 250 mg Tablets just because you feel better. It is important that you complete the course of tablets that your health care provider has prescribed for you. If you stop taking the tablets too soon, the infection may return, your condition may get worse or the bacteria may become resistant to the medicine.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your health care provider.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Levofloxacin 250 mg Tablets can cause side effects, although not everybody gets them. When treating tuberculosis, it is not always possible to differentiate between unwanted effects caused by Levofloxacin 250 mg Tablets, and those caused by any other medicines you may be taking at the same time, or by the disease itself. For this reason, it is important that you inform your health care provider of any change in your health.

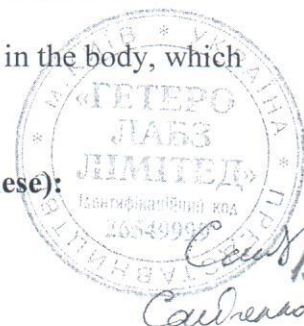
Common side effects (between 1 and 10 in every 100 people are likely to get these):

- Feeling sick (nausea) and diarrhoea
- Increase in the level of some liver enzymes in your blood
- Headache, feeling dizzy, sleeping problems

Uncommon side effects (between 1 and 10 in every 1000 people are likely to get these):

- Itching and skin rash
- Loss of appetite, stomach upset or indigestion (dyspepsia), being sick (vomiting) or pain in your stomach area, feeling bloated (flatulence) or constipation
- a spinning feeling (vertigo), feeling sleepy or feeling nervous
- Blood tests may show abnormal results due to liver (bilirubin increased) or kidney (creatinine increased) problems
- Changes in the number of white blood cells shown up in the results of some blood tests
- General weakness
- Increases in the number of other bacteria or fungi that are normally found in the body, which may need to be treated
- Feeling stressed (anxiety)

Rare side effects (between 1 and 10 in every 10,000 people are likely to get these):



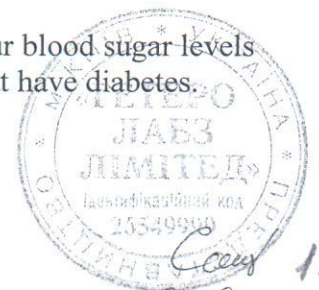
- Watery diarrhoea, which may have blood in it, possibly with stomach cramps and a high temperature. These could be signs of a severe bowel problem
- Pain and inflammation in your tendons. The Achilles tendon is affected most often and in some cases, the tendon could break
- Fits (convulsions)
- Tingly feeling in your hands and feet (paraesthesia) or trembling
- Feeling depressed, mental problems, feeling restless (agitation) or feeling confused
- Unusual fast beating of your heart (tachycardia) or low blood pressure (hypotension)
- Joint pain or muscle pain
- Bruising and bleeding easily due to a lowering in the number of blood platelets (thrombocytopenia)
- Low number of white blood cells (called neutropenia)
- Difficulty breathing or wheezing (bronchospasm)
- Shortness of breath (dyspnoea)
- Severe itching or hives (called urticaria)

Very rare side effects (between 1 and 10 in every 100,000 people are likely to get these):

- Allergic reactions. The signs may include: rash, swallowing or breathing problems, swelling of your lips, face, throat, or tongue
- Burning, tingling, pain or numbness. These may be signs of something called 'neuropathy'
- Increased sensitivity of your skin to sun and ultraviolet light
- Lowering of your blood sugar levels (hypoglycaemia). This is most relevant for people that are treated with medicines for diabetes
- Problems with your hearing or eyesight or changes in the way things taste and smell
- Seeing or hearing things that are not there (hallucinations), change in your opinion and thoughts (psychotic reactions) with a risk of having suicidal thoughts or actions
- Loss of circulation (anaphylactic like shock)
- Muscle weakness. This is important in people with myasthenia gravis (a rare disease of the nervous system)
- Inflammation of the liver, changes in the way your kidney works and occasional kidney failure which may be due to an allergic kidney reaction called interstitial nephritis
- Fever, sore throat and a general feeling of being unwell that does not go away. This may be due to a lowering in the number of white blood cells
- Fever and allergic lung reactions

Other possible side effects, occurring at an unknown frequency, include

- Severe skin rashes which may include blistering or peeling of the skin around your lips, eyes, mouth, nose and genitals
- Liver inflammation with symptoms such as loss of appetite, skin and eyes becoming yellow in colour, dark-coloured urine, itching, or tender stomach (abdomen).
- Lowering in red blood cells (anaemia), lowering in the number of all types of blood cells (pancytopenia)
- Exaggerated immune response (hypersensitivity)
- Sweating too much
- Pain, including pain in the back, chest and extremities
- Breakdown of muscles (rhabdomyolysis)
- Problems moving and walking (dyskinesia, extrapyramidal disorders)
- Attacks of porphyria in people who already have porphyria (a very rare metabolic disease)
- Inflammation of your blood vessels due to an allergic reaction.
- Increase of your blood sugar levels (hyperglycaemia) or lowering of your blood sugar levels leading to coma (hypoglycaemic coma). This is important for people that have diabetes.
- Temporary loss of consciousness or posture (syncope)
- Temporary loss of vision



- Life-threatening irregular heart rhythm including cardiac arrest, alteration of the heart rhythm (called 'prolongation of QT interval', seen on electrical recording of the heart rhythm (ECG))
- Pancreatitis
- Persistent headache with or without blurred vision (benign intracranial hypertension)

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please health care provider.

5. HOW TO STORE LEVOFLOXACIN 250 MG TABLETS

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not store above 30°C, protect from light.

Store tablets in the blisters in the provided carton.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label after {EXP}. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. CONTENTS OF THE PACK AND OTHER INFORMATION

What Levofloxacin 250 mg Tablets contains

The active ingredient is levofloxacin. Each tablet contains 250 mg of levofloxacin (as hemihydrate).

The other ingredients are:

Core tablet: Microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone, magnesium stearate.

Film coat: hypromellose, titanium dioxide, polyethylene glycol, polysorbate 80, iron red oxide

What Levofloxacin 250 mg Tablets looks like and contents of the pack

Levofloxacin 250 mg Tablets are pink coloured, capsule shaped, biconvex, film coated tablets debossed with '25' on one side and 'I' on the other side.

No score line.

The tablets are provided in blister packs (Alu/PVC/Aclar film).

Pack size: 10x10's Blister

Supplier and Manufacturer

Supplier	Manufacturer
Hetero Labs Limited, 7-2-A2, Hetero Corporate Industrial Estates Sanath Nagar Hyderabad – 500 018 Telangana, India Phone: 0091- 40 - 23704923/24/25 Fax: 0091- 40 – 23704035, 23813359 Email: contact@heterodrugs.com	Hetero Labs Limited, Unit – V Survey No. 439,440,441 & 458 APIIC Formulation SEZ Polepally village, Jadcherla Mandal Mahaboob Nagar District Telangana, India. Tel.: 91-8458-277106/277210 Fax: 91-8458 277135 Email: contact@heterodrugs.com

For any information about this medicinal product, please contact the supplier.

This leaflet was last approved in November 2016.

Detailed information on this medicine is available on the World Health Organization (WHO) web site: <http://www.who.int/prequal/>.

