UA/18855/01/01
від 21.09.2021 144

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
_____№_____
Реєстраційне посвідчення
№_____

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або уповноваженим ним представником, інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, засвідчений підписом Заявника або уповноваженого ним представника

Заявник, країна: **МІКРО ЛАБС ЛІМІТЕД, Індія**
MICRO LABS LIMITED, India

Виробник, країна: **МІКРО ЛАБС ЛІМІТЕД, Індія**
MICRO LABS LIMITED, India

Левофлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг
Levofloxacin 100 mg Dispersible Tablets

таблетки, що диспергуються, по 100 мг №100 (10х10) у блістерах

ПРЕДСТАВНИЦТВО "МІКРО ЛАБС ЛІМІТЕД" ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ
ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 26409488 УКРАЇНА, М. КИЇВ

РЕКОМЕНДОВАНО WHO-PQ

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Ця коротка характеристика лікарського засобу фокусується на його застосуванні у рамках прекваліфікації ВООЗ. Рекомендації із застосування базуються на керівних принципах ВООЗ та на інформації суворих регуляторних органів (термін, що підлягає перегляду). Цей препарат може отримувати дозвіл на додаткове або інше застосування від національних регуляторних органів.

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

[ТВ356 торгова назва]* (Левофлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг)

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, що диспергується, містить 100 мг левофлоксацину (у вигляді гемігідрату).

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки

Таблетки від світло-жовтого до жовтого кольору, круглі, плоскі, зі скошеним краєм, без покриття з глибокою рискою з одного боку і злегка опуклі, з тисненням "LDT" на іншому боці.

Таблетку можна розділити на рівні дози.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Левофлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг показаний дітям до 15 років у поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами для лікування туберкульозу, спричиненого *Mycobacterium tuberculosis.*

Також застосовується у поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами для:

1. Лікування першої лінії туберкульозу, чутливого до рифампіцину і стійкого до ізоніазиду
2. Мультирезистентного туберкульозу (МЛР-ТБ)

Його слід застосовувати лише в тому випадку, коли препарати першої лінії не підходять через резистентність.

Слід розглядати офіційні настанови і рекомендації щодо лікування туберкульозу. Офіційні настанови, як правило, включають вказівки ВООЗ та місцевих органів охорони здоров'я.

Цей продукт призначений для дітей. Тим не менше, включена інформація про ризики, щодо застосування у дорослих (наприклад, при захворюваннях печінки, вагітності та годуванні груддю); це забезпечує доступ до повної інформації.

4.2 Спосіб застосування та дози

Діти вагою до 24 кг і віком до 15 років:

Рекомендована добова доза для дітей є від 15 до 20 мг /кг.

Дозування у дітей до 15 років (у 2 прийоми на добу у розділених дозах)

Вага пацієнта	5-6 кг	7-9 кг	10-15 кг	16-23 кг	Звичайна максимальна добова доза
Кількість таблеток	1 (100 мг)	1.5 (150 мг)	2 або 3 (200 мг або 300 мг)	3 або 4 (300 мг або 400 мг)	1,5 г

Спеціальні популяції

Порушення функції нирок

*Торгові назви не прекваліфікуються ВООЗ. Це відповідальність, що покладена на національний орган з регулювання лікарських засобів.

Для пацієнтів з розрахунковим кліренсом креатиніну ≤30 мл/хв, з гемодіалізом або без нього, дозу слід зменшити до 750-1000 мг у три прийоми на тиждень.

Порушення функції печінки

Коригування дозування не потрібно.

Люди похилого віку

У людей похилого віку не потрібно коригувати дозування, крім того, що накладається з урахуванням функції нирок.

Пропущена доза та блювання після введення дози

Важливо, щоб пацієнт вживав ліки регулярно за призначенням. Пропущені дози можуть збільшити ризик стійкості до левофлоксацину та знизити його ефективність.

Пацієнт повинен прийняти пропущену дозу, якщо це сталося менше 12 годин тому. Якщо з моменту бажаного прийому дози минуло більше ніж 12 годин, пацієнт повинен пропустити цю дозу та прийняти наступну заплановану дозу у звичайний час. Пацієнт не повинен приймати подвійну дозу.

Якщо пацієнт виблював Левофлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг протягом 1 години після прийому, потрібно прийняти додаткову дозу. Якщо блювота виникає більше ніж через годину після прийому дози, пацієнту не потрібно приймати додаткову дозу, і він може прийняти наступну дозу, як зазвичай, коли це необхідно.

Спосіб застосування

Оральне застосування.

Необхідну кількість Левофлоксацин таблеток, що диспергуються по 100 мг слід розчинити у приблизно 50 мл води і випити всю суміш. Потім чашку або склянку, що містила суміш, слід промити невеликою додатковою кількістю води і проковтнути вміст, щоб забезпечити введення дитині всієї дози.

Таблетки можна приймати з їжею або без їжі. (Див. також розділ 4.5).

4.3 Протипоказання

Левофлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг протипоказаний:

- у пацієнтів з підвищеною чутливістю до левофлоксацину, інших хінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин
- у пацієнтів з епілепсією
- у пацієнтів із захворюваннями сухожиль в анамнезі, пов'язаними із застосуванням фторхінолону
- при відомому або підозрюваному ризику пролонгації інтервалу QT
- дітям до 5 кг
- під час вагітності
- у жінок, які годують груддю

4.4 Спеціальні застереження та запобіжні заходи

Тендиніт та розриви сухожиль

Рідко можуть траплятися випадки тендиніту. Найчастіше це стосується ахіллового сухожилля, і може призвести до розриву сухожилля. Тендиніт може виникати в будь-який час терапії, а також через кілька місяців після її припинення. 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. За такими пацієнтами необхідне ретельне спостереження під час лікування левофлоксацином. Пацієнтам слід

консультуватися з лікарем, якщо у них з'явилися симптоми тендиніту. При підозрі на тендиніт терапію левофлоксацином потрібно негайно припинити та розпочати належне лікування (наприклад іммобілізацію) для ураженого сухожилля.

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

Пацієнти, схильні до судом
Левофлоксацин протипоказаний пацієнтам з епілепсією в анамнезі і, як і інші хінолони, повинен застосовуватися з надзвичайною обережністю пацієнтам, схильним до судом, таким як пацієнти з ураженнями центральної нервової системи, при одночасній терапії фенбуфеном та подібними до нього нестероїдними протизапальними лікарськими засобами чи ліками, що знижують судомний поріг, такими як теофілін (див. розділ 4.5). У разі появи судом лікування левофлоксацином слід припинити.

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

Пацієнти з нирковою недостатністю
Оскільки левофлоксацин виводиться переважно нирками, потрібна корекція дози для хворих із зниженою функцією нирок (див. розділ 4.2).

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

Важкі бульозні реакції
При застосуванні левофлоксацину повідомляли про виникнення важких бульозних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз (див. розділ 4.8). Пацієнти повінні бути інформовані, що при виникненні будь-яких реакцій з боку шкіри та/або слизових оболонок слід негайно звернутися до лікаря.

Дисглікемія
Як і при застосуванні усіх хінолонів, повідомляли про порушення рівня глюкози в крові, серед яких були як випадки гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що спостерігалися, як правило, у пацієнтів з цукровим діабетом, які отримували супутню терапію с пероральним цукрознижувальним препаратом (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Повідомлялося

про випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів з цукровим діабетом рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози в крові (див. розділ 4.8).

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

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

Психотичні реакції
Повідомляли про психотичні реакції у пацієнтів, які приймають хіноліни, включаючи левофлоксацин. У дуже рідкісних випадках вони прогресували до суїцидальних думок та самодеструктивної поведінки, іноді лише після прийому єдиної дози левофлоксацину (див. розділ 4.8). У випадку, якщо у пацієнта виникають ці реакції, прийом левофлоксацину слід припинити та вдатися до відповідних заходів. Рекомендується з обережністю застосовувати левофлоксацин пацієнтам із психотичними розладами або пацієнтам із психічними захворюваннями в анамнезі.

Подовження інтервалу QT
Слід з обережністю ставитися до застосування фторхінолонів, включаючи левофлоксацин, пацієнтам з факторами ризику подовження інтервалу QT, такими як:
– вроджений синдром подовження інтервалу QT;
– супутнє застосування лікарських засобів, відомих своєю здатністю подовжувати інтервал QT (наприклад протиаритмічних засобів класу IA та III, трициклічних антидепресантів, макролідів, антипсихотиків, метадону);
– некоригований електролітний дисбаланс (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія);
– існуюча хвороба серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).
Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що подовжують інтервал QT. У зв'язку з цим необхідно з обережністю застосовувати фторхінолони, включаючи левофлоксацин, пацієнтам цих груп.

Периферична нейропатія
Повідомлялося про випадки сенсорної або сенсомоторної периферичної нейропатії, яка може швидко розвиватися, у пацієнтів, які приймали фторхінолони. Прийом левофлоксацину можна продовжувати лише тоді, коли користь переважає ризики щодо незворотної нейропатії.

Пацієнти з myasthenia gravis
Левофлоксацин слід застосовувати з обережністю пацієнтам з myasthenia gravis через те, що її симптоми можуть посилюватись. Фторхінолони, включаючи левофлоксацин, мають ефект нервово-м'язової блокади та можуть посилювати м'язову слабкість у пацієнтів з myasthenia gravis. У післяреєстраційному періоді серйозні побічні реакції, включаючи летальні випадки

та стани, що потребували заходів з підтримки дихання, були пов'язані із застосуванням фторхінолонів у пацієнтів з myasthenia gravis.

Опіати
У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може давати хибно-позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати на опіати, отримані при скринінговому тесті, за допомогою більш специфічних методів.

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

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

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

Вплив на результати лабораторних досліджень
У пацієнтів, які отримували левофлоксацин, визначення опіатів у сечі може давати хибно-позитивний результат. Може виникнути необхідність підтвердити позитивні результати на опіати, отримані при скринінговому тесті, за допомогою більш специфічних методів.
Левофлоксацин може пригнічувати ріст *Mycobacterium tuberculosis* і у зв'язку з цим призводити до хибно-негативних результатів при бактеріологічній діагностиці туберкульозу.

Педіатрична популяція
Через несприятливий вплив на хрящі в ювенільних тварин (див. розділ 5.3) та обмежену документацію щодо безпеки та відповідні коригування дози, левофлоксацин слід застосовувати в дітей та підлітків з інфекцією *M. tuberculosis,* лише якщо вважається, що користь перевищує ризик і альтернативного лікування немає.

Аневризма/дисекція аорти
У ході епідеміологічних досліджень було встановлено, що при застосуванні фторхінолонів у пацієнтів зростає ризик аневризми аорти та розшарування аорти, особливо у осіб похилого віку.
Тому пацієнтам, які мають обтяжений аневризмою аорти сімейний анамнез, пацієнтам із раніше діагностованими аневризмою аорти та/або розшаруванням аорти, а також пацієнтам, які мають фактори ризику або стани, що сприяють розвитку аневризми аорти та/або розшаруванню аорти (наприклад, синдром Марфана, судинний синдром Ехлерса-Данлоса, артеріїт Такаясу, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, гіпертензія,

відомий атеросклероз), фторхінолони слід призначати після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та можливостей застосування інших варіантів лікування. При появі раптового болю в животі, грудній клітці або у спині у період застосування препарату пацієнтам слід терміново звернутися до лікаря.

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції.
У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримують хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявних факторів ризику повідомляли про тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно незворотні побічні реакції, які впливають на різні, а іноді на декілька систем організму (зокрема опорно-рухову, нервову, психічну та органи чуття). У разі появи перших ознак або симптомів будь-якої побічної реакції слід негайно припинити застосування Левофлоксацин таблеток, що диспергуються по 100 мг та звернутися за консультацією до лікаря.

Важливо враховувати вплив усіх допоміжних речовин від ліків, які одночасно приймає пацієнт.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.
Солі заліза, антациди, що містять магній або алюміній, диданозин.
Всмоктування левофлоксацину значно знижується при одночасному застосуванні солей заліза, магній- або алюмінієвих антацидів або диданозину (це стосується лише лікарських форм диданозину з алюміній- або магнієвмісними буферними засобами). Одночасне застосування фторхінолонів та мультивітамінних препаратів, що містять цинк, знижує їх абсорбцію після перорального прийому. Рекомендується не застосовувати препарати, які містять двовалентні чи тривалентні катіони, такі як солі заліза, солі цинку, магній- або алюмінійвмісні антациди або диданозин (це стосується лише лікарських форм диданозину з алюміній- або магнійвмісними буферними засобами), протягом 2 годин до або після прийому Левофлоксацин таблеток, що диспергуються по 100 мг.

Сукральфат
Біодоступність левофлоксацину значно зменшується при одночасному застосуванні з сукральфатом. Якщо пацієнтові необхідно отримувати як сукральфат, так і Левофлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг, краще приймати сукральфат через 2 години після прийому Левофлоксацин таблеток, що диспергуються по 100 мг.

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

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

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 %, через те, що обидва препарати здатні блокувати канальцеву секрецію левофлоксацину. Однак при дозах, які випробовувалися у ході дослідження, не є вірогідним, щоб статистично значущі кінетичні відмінності мали клінічну значимість. Слід з обережністю ставитися до одночасного прийому левофлоксацину з лікарськими засобами, що впливають на канальцеву секрецію, такими як пробенецид та циметидин, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю.

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

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

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT
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, макроліди та антипсихотичні лікарські засоби, метадон) (див. розділ 4.4 («Подовження інтервалу QT»)).

Лікарські засоби, що підлягають нирково-канальцевій секреції
При прийманні високих доз хінолонів одночасно з іншими лікарськими засобами, які піддаються нирковій канальцевій секреції (наприклад, пробенецид, циметидин, фрусемід та метотрексат), можливе порушення виведення та підвищення рівня в сироватці крові.
Левофлоксацин може потенційно впливати на кліренс ламівудину (підвищуючи рівень ламівудину), але не протипоказаний з іншими антиретровірусними препаратами, і його дозування не потрібно коригувати

Взаємодія з їжею та напоями.
Не спостерігалося клінічно значущої взаємодії з харчовими продуктами. Таким чином, Левофлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг можна приймати незалежно від прийому їжі.

4.6 Фертильність, вагітність та грудне годування

Жінки дітородного віку
Необхідно уникати вагітності у жінок, які отримують лікування левофлоксацином. Слід вживати адекватні протизаплідні заходи.

Вагітність

ПРЕДСТАВНИЦТВО "МІКРО ЛАБС ЛІМІТЕД" УКРАЇНА Ідентифікаційний код 25409 м. КИЇВ ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Дані щодо застосування левофлоксацину у вагітних є обмеженими. Дослідження на тваринах не вказують на прямі чи непрямі шкідливі ефекти щодо репродуктивної токсичності (див. розділ 5.3). Через відсутність досліджень на людях та можливе ушкодження хінолонами суглобового хряща в організмі, який росте, левофлоксацин можна застосовувати у вагітних, тільки якщо потенційна користь переважає ризики, або відсутня альтернатива лікування.

Грудне годування
Недостатньо інформації про виділення левофлоксацину в молоко людини; однак інші фторхінолони виділяються з грудним молоком. За відсутності даних у людини та наявності експериментальних даних, що дозволяють стверджувати про ризик ушкодження суглобового хряща в організмі, який росте, фторхінолонами, Левофлоксацин таблетки, що диспергуються по 100 мг не слід застосовувати жінкам, які годують груддю (див. розділ 5.3).

Фертильність
Немає інформації про вплив Левофлоксацин таблеток, що диспергуються по 100 мг на фертильність. Левофлоксацин не спричиняв погіршення фертильності та репродуктивних показників у щурів.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Не було проведено досліджень щодо впливу левофлоксацину на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Деякі побічні реакції (наприклад, запаморочення/вертиго, сонливість, порушення зору) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції і, таким чином, зумовлювати підвищений ризик у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при управлінні автомобілем або роботі з механізмами).

4.8 Побічні реакції
Побічні реакції, як мінімум пов'язані з лікуванням левофлоксацином, перелічені нижче за системами організму, класом органів та частотою. Оцінки частоти у багатьох випадках базуються не на достатньо масштабних рандомізованих дослідженнях, а на опублікованих даних, отриманих у післяреєстраційний період. Іноді дані частоти не можна оцінити. Частоти визначаються як: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, ≤1/100), рідко (≥1/10000, ≤1/1000), дуже рідко (≤1/10000), невідомо (не може бути оцінено за наявними даними). Зверніть увагу, що частоти стосуються короткочасних курсів лікування (<1 місяця).

Класифікація за органами і системами	**Часто (від ≥1/100 до <1/10)**	**Нечасто (від ≥1/1000 до <1/100)**	**Рідко (від ≥1/10000 до <1/1000)**	**Невідомо (не може бути оцінено за наявними даними)**
Інфекції та інвазії		Грибкова інфекція, включаючи інфекцію грибками роду Candida Резистентність патогенних мікроорганізмів		
З боку системи крові та лімфи		Лейкопенія Еозинофілія	Тромбоцитопенія Нейтропенія	Панцитопенія Агранулоцитоз Гемолітична анемія
З боку імунної			Ангіоневротичний	Анафілактичний шок

системи			набряк Гіперчутливість (див. розд. 4.4)	Анафілактоїдний шок[a] (див. розд. 4.4)
З боку метаболізму і харчування		Анорексія	Гіпоглікемія, особливо у хворих на цукровий діабет (див. розд. 4.4)	Гіперглікемія Гіпоглікемічна кома (див. розд. 4.4)
Психічні розлади*	Безсоння	Тривожність Сплутаність свідомості Нервозність	Психотичні реакції (наприклад з галюцинаціями, параноєю) Депресія Ажитація Незвичні сновидіння Нічні кошмари	Психотичні реакції із самодеструктивною поведінкою, включаючи суїцидальну спрямованість мислення чи дій (див. розд. 4.4)
З боку нервової системи*	Головний біль Запаморочення	Сонливість Тремор Дисгевзія	Судоми (див. розд. 4.3 і 4.4) Парестезія	Периферична сенсорна нейропатія (див. розд. 4.4) Периферична сенсомоторна нейропатія (див. розд. 4.4) Паросмія, включаючи аносмію Дискінезія Екстрапірамідні розлади Агевзія Синкопе Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія
З боку органів зору*			Порушення зору, такі як затуманення зору (див. розд. 4.4)	Тимчасова втрата зору (див. розд. 4.4)
З боку органів слуху і лабіринту*		Вертиго	Дзвін у вухах	Втрата слуху Порушення слуху
З боку серця			Тахікардія Відчуття серцебиття	Шлуночкова тахікардія, що може призвести до зупинки серця Шлуночкова аритмія і піруетна тахікардія (повідомляли переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT) Подовжений інтервал QT на ЕКГ (див. розд. 4.4 і 4.9)
З боку судин	*Тільки для в/в форм:* флебіт		Гіпотензія	

ПРЕДСТАВНИЦТВО "МІКРО ЛАБС ЛІМІТЕД" ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ Ідентифікаційний код 26409486 УКРАЇНА м. КИЇВ

З боку дихальної системи		Диспное		Бронхоспазм Алергічний пневмоніт
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея Блювання Нудота	Біль у животі Диспепсія Здуття живота Запор		Геморагічна діарея, що у дуже рідкісних випадках може свідчити про ентероколіт, у тому числі псевдомембранозний коліт (див. розд. 4.4) Панкреатит
Гепатобіліарні розлади	Підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ)	Підвищення білірубіну крові		Жовтяниця і тяжке ураження печінки, включаючи випадки летальної гострої печінкової недостатності, переважно у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями (див. розд. 4.4) Гепатит
З боку шкіри та підшкірної тканини[b]		Висипання Свербіж Кропив'янка Гіпергідроз		Токсичний епідермальний некроліз синдром Стівенса-Джонсона Мультиформна еритема Реакції фоточутливості (див. розд. 4.4) Лейкоцитокластичний васкуліт Стоматит
З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин*		Артралгія Міалгія	Ураження сухожилля (див. розд. 4.3 і 4.4), у тому числі тендиніт (наприклад ахіллового сухожилля) М'язова слабкість, що може мати значення для пацієнтів з міастенією гравіс (див. розд. 4.4)	Рабдоміоліз Розрив сухожилля (наприклад ахіллового сухожилля) (див. розд. 4.3 і 4.4) Розрив зв'язок Розрив м'язів Артрит
З боку сечовидільної системи		Збільшення креатиніну в сироватці крові	Гостра ниркова недостатність (наприклад внаслідок інтерстиціального нефриту)	
Загальні порушення і стани у місці	*Тільки для в/в форм:* Реакція у місці інфузії	Астенія	Пірексія	Біль (у тому числі біль у спині, грудях і кінцівках)

введення*	(біль, почервоніння)			

[a]Анафілактичні та анафілактоїдні реакції можуть іноді виникати навіть після першої дози.
[b]Шкірно-слизові реакції можуть іноді виникати навіть після першої дози.
*Повідомлялося про дуже рідкісні випадки тривалої (до місяців або років) інвалідизації та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні, іноді декілька, систем організму (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресією, втомою, порушенням пам'яті, порушеннями сну, порушенням слуху, зору, смаку та запаху), у зв'язку із застосуванням хінолонів та фторхінолонів у деяких випадках, незалежно від наявних факторів ризику.
Інші побічні реакції, асоційовані із застосуванням фторхінолонів, включають напади порфірії у пацієнтів з порфірією.

Надання повідомлень про підозрювані побічні реакції на зареєстрований лікарській засіб є дуже важливим. Це дає змогу відстежувати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про підозрювані побічні реакції на препарат згідно чинного законодавства.

4.9 Передозування

Згідно з дослідженнями токсичності на тваринах або клінічними фармакологічними дослідженнями, проведеними із надтерапевтичними дозами, найбільш важливі ознаки, що можуть очікуватися після гострого передозування Левофлоксацин таблеток, що диспергуються по 100 мг - це симптоми з боку центральної нервової системи, такі як сплутаність свідомості, запаморочення, порушення свідомості та судомні напади, збільшення інтервалу QT, а також шлунково-кишкові реакції, такі як нудота та ерозії слизових оболонок. Ефекти з боку ЦНС, включаючи сплутаність стану, судоми, галюцинацію та тремор, спостерігалися в післямаркетингових дослідженнях.
Специфічного антидоту немає. У разі передозування слід проводити симптоматичне лікування. Необхідний моніторинг ЕКГ через можливість продовження інтервалу QT. Антацидні засоби можуть застосовуватися для захисту шлункової слизової. Гемодіаліз, включаючи перитонеальний діаліз та ХАПЛ, не ефективні 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 рацемічного лікарського засобу офлоксацину.

Механізм дії
Левофлоксацин має *in vitro* активність проти *M. Tuberculosis,* а також проти широкого спектру грампозитивних та грамнегативних збудників. Бактерицидна дія левофлоксацину на M. Tuberculosis є результатом інгібування ДНК-гірази, кодованої генами gyrA та 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 мультирезистентного туберкульозу левофлоксацином в рамках клінічних випробувань обмежений.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетика левофлоксацину

Загалом	
	Левофлоксацин при пероральному прийомі швидко та майже повністю всмоктується, при цьому пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1-2 годин.
Поглинання	
Абсолютна біодоступність	Майже 100%
Пероральна біодоступність	Майже 100%
Харчовий вплив	Немає клінічно значущого харчового впливу.
Розподіл	
Об'єм розподілу (середній)	Від 74 до 112 л
Зв'язування з білками плазми крові *in vitro*	24 - 38% зв'язується з білком сироватки крові
Розподіл в тканинах	Концентрація в легенях: від 2,4 до 11,3 мкг/г протягом 24 годин після одноразової пероральної дози 500 мг (2–5-кратне перевищення концентрації в плазмі) Погане проникнення в спинномозкову рідину
Метаболізм	
	Левофлоксацин метаболізується дуже незначною мірою. Метаболіти: дисметил- левофлоксацин і левофлоксацин-N-оксид, становлять менше 5 % дози препарату і виділяються з сечею.
Активний метаболіт(и)	Немає
Виведення	
Термін напіввиведення	6 - 8 годин
Середній системний кліренс (Cl / F)	Середній загальний кліренс тіла приблизно від 144 до 226 мл / хв Нирковий кліренс приблизно від 96 до 142 мл / хв
% дози, що виводиться з сечею	> 85%
% дози, що виводиться з фекаліями	<4%
Фармакокінетична лінійність	Проявляє лінійну фармакокінетику у діапазоні доз від 50 до 1000 мг.
Взаємодії з іншими лікарськими засобами *(in vitro)*	
Транспортери	- Немає субстрату або інгібітора.
Ферменти	- Немає субстрату або інгібітора.

Фармакокінетика в особливих популяціях
Гендер і раса
Клінічно значущих фармакокінетичних відмінностей, обумовлених статтю або расою, не виявлено.
Пацієнти літнього віку.

Немає значних відмінностей у фармакокінетиці левофлоксацину у молодших пацієнтів і пацієнтів літнього віку, крім відмінностей, пов'язаних із кліренсом креатиніну.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

На фармакокінетику левофлоксацину впливає ступінь порушення ниркової функції. При погіршенні функції нирок знижується ниркове виведення і кліренс, а період напіввиведення збільшується як показано у таблиці нижче:

Кліренс креатиніну	<20	20-40	50-80
Нирковий кліренс	13	26	57
Період напіввиведення	35	27	9

Порушення функції печінки

Фармакокінетичних досліджень у пацієнтів з печінковою недостатністю не проводилось. Через обмежений метаболізм левофлоксацину, не очікується, що порушення функції печінки впливатимуть на фармакокінетику левофлоксацину.

Діти

Педіатричні пацієнти виводили левофлоксацин швидше, ніж дорослі пацієнти, що призводило до нижчої експозиції у плазмі, ніж у дорослих, для однакової прийнятої дози у мг/кг.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Загальна токсичність

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

Доклінічні дані не показали особливу небезпеку для людей на основі традиційних досліджень токсичності одноразової дози, токсичності при повторній дозі, канцерогенного потенціалу та токсичності для розмноження та розвитку.

Мутагенність/ канцерогенність

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

Репродуктивна токсичність

Левофлоксацин не спричиняв погіршення фертильності та репродуктивних показників у щурів, а єдиний його ефект репродуктивної токсичності на плід була затримка дозрівання внаслідок токсичності для матері.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Список допоміжних речовин

Целюлоза мікрокристалічна
Натрію кроскармелоза
Гіпромелоза
Кремнію діоксид колоїдний безводний
Стеарат магнію.
Сукралоза

ПРЕДСТАВНИЦТВО "МІКРО ЛАБС ЛІМІТЕД" ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 26405888 ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Ароматизатор ананасовий

6.2 ***Несумісність.***
Не описано.

6.3 ***Термін придатності.***
36 місяців

6.4 **Умови зберігання.**
Зберігати при температурі не вище 30° С.

6.5 **Упаковка**
Блістерна упаковка
Етіонамід таблетки, що диспергуються по 125 мг випускається у прозорих блістерах із ПВХ / ПЕ / ПВдК-Алю на 14 таблеток або на 10 таблеток. По 1 або по 10 блістерів упаковані у картонну коробку.

6.6 Особливі вимоги щодо утилізації
Немає особливих вимог
Будь-який невикористаний продукт або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог

7. ПОСТАЧАЛЬНИК
Мікро Лабс Лімітед
№ 31, Рейс Корс Роуд
Бангалор 560 001, Карнатака
Індія
Тел.: +91-80-2237 0451 до 2237 0457
Факс: +91-80-2237 0463
Email: info@microlabs.in

8. РЕФЕРЕНТНИЙ НОМЕР ВООЗ (ПРОГРАМА ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ ВООЗ)
TB356

9. ДАТА ПЕРШОЇ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ
22 жовтня 2019 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ
Березень 2020

Список літератури:

Загальне посилання для цієї КХП:
(Розділ 4.1, 4.2)

1. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment (2019 update).*

ПРЕДСТАВНИШТВО МІКРО ЛАБС ЛІМІТЕД У УКРАЇНІ Ідентифікаційний код 26409436 ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Available at:https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1

2. *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistanttuberculosis*- 2014. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf?ua=1&ua=1

3. *Management of MDR-TB: a field guide: a companion document to guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis: integrated management of adolescent and adult illness(IMAI) (2009)*. Available at:

http://apps.who.int/iris/handle/10665/44163

4. *American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases society TB treatment guidelines*, 2003.Available at: http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5211.pdf
5. *European SmPC Tavanic.* Available at:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tavanic/WC501 2779 9.pdf

6. *Levaquin, US Prescribing Information.* Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020634s067,020635s073,021721 s034lbl.pdf

Розділ 4.5

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

Розділ 5.1

10. Ängeby K et al. *J AntimicrobChemother* 2010; 65: 946–952
11. Rodriguez JC et al. *Int J Antimicrob Agents* 2001;3:229-31
12. Rodriguez JC et al. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:464-67
13. Gumbo T *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1484-1491

Web links last accessed 10 March 2020.

Detailed information on this medicine is available on the World Health Organization (WHO) web site:https://extranet.who.int/prequal/ .

UA/18855/01/01
від 21.09.2021 027

WHO-PQ RECOMMENDED

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

This summary of product characteristics focuses on uses of the medicine covered by WHO's Prequalification Team - Medicines. The recommendations for use are based on WHO guidelines and on information from stringent regulatory authorities (term to be revised).
The medicine may be authorised for additional or different uses by national medicines regulatory authorities.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

[TB356 trade name]*

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each dispersible tablet contains 100 mg of levofloxacin (as hemihydrate).

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablets

Light yellow to yellow-coloured, circular, flat faced bevelled edge, uncoated tablets with deep break line on one face and shallow convex with 'LDT' debossing on other face.

The tablet can be divided into equal doses.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

[TB356 trade name], in combination with other antituberculosis drugs is indicated in children under 15 years of age for the treatment of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*.

It is used, in combination with other antituberculosis drugs, for:

1. First line treatment of rifampicin-sensitive, isoniazid-resistant tuberculosis
2. Multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB)

It should be used only if first-line drugs for treating tuberculosis are inappropriate due to resistance.

Consideration should be given to official treatment guidelines and recommendations for tuberculosis. Official guidance will normally include WHO and local health authorities' guidance

This product is intended for use in children. Nevertheless, information is included on risks relevant to adults (for example, use in liver disease, pregnancy and breast-feeding); this provides access to the full information.

4.2 Posology and method of administration

Children weighing less than 24 kg and under 15 years of age:

The recommended daily dose is 15 to 20 mg/kg bodyweight.

Dosing recommendations for patients below 15 years (given twice daily in divided doses)

Weight of patient	5–6 kg	7–9 kg	10–15 kg	16–23 kg	Usual upper daily dose
Number of tablets per day	1 (100 mg)	1.5 (150 mg)	2 or 3 (200 mg or 300 mg)	3 or 4 (300 mg or 400 mg)	1.5 g

Special populations

Renal impairment

* Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory agency's responsibility.

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.

Missed dose and vomiting after a dose

It is important that the patient takes the medicine regularly as prescribed. Missing doses can increase the risk of resistance to levofloxacin and reduce its effectiveness.

The patient should take a missed dose if it was due fewer than 12 hours ago. If more than 12 hours have passed since the dose was due, the patient should omit the missed dose and take the next scheduled dose at the usual time. The patient should not take a double dose.

If the patient vomits within 1 hour of taking [TB356 trade name], the patient should take an extra dose. If vomiting occurs more than an hour after taking the dose, the patient does not need to take an extra dose and can take the next dose as usual when it is due.

Method of administration

Oral use

The required number of [TB356 trade name] should be dispersed in about 50 mL water in a glass or beaker and the entire mixture should be swallowed. To ensure that the child takes the full dose, the glass or beaker may be rinsed with a small quantity of additional water for the child to drink.

The tablets may be taken with or without food. (See also section 4.5).

4.3 Contraindications

[TB356 trade name] are contraindicated:

- in patients with hypersensitivity to levofloxacin, other quinolones or to any of the excipients
- in patients with epilepsy
- in patients with history of tendon disorders related to fluoroquinolone administration
- known or suspected risk for prolonged QT-interval
- in children under 5kg during pregnancy
- 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 using corticosteroids. Close monitoring of these patients is therefore necessary if they are prescribed levofloxacin. All patients should consult their health care provider 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.

Clostridium difficile-associated disease

Diarrhoea, particularly if severe, persistent 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 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 should be adjusted in patients with renal impairment (see section 4.2).

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

Severe bullous reactions
Cases of severe bullous skin reactions such as Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis have been reported with levofloxacin (see section 4.8). Patients should be advised to contact their health care provider immediately prior to continuing treatment if skin 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) 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
Sensory or sensorimotor peripheral neuropathy has been reported in patients receiving fluoroquinolones, which can be rapid in its onset. If the patient experiences symptoms of neuropathy, levofloxacin 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. Fluroquinolones, including levofloxacin, have neuromuscular blocking activity and may exacebate 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.

Opiates
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 a more specific method.

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

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

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

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

Paediatric population
Due to adverse effects on the cartilage in juvenile animals (see section 5.3), and to limited documentation of the safety and appropriate dose adjustments, levofloxacin should only be used in

children and adolescents with *M. tuberculosis* infection if the benefit is considered to exceed the risk and there are no treatment alternatives.

Aortic aneurysm and dissection

Epidemiologic studies report an increased risk of aortic aneurysm and dissection after intake of fluoroquinolones, particularly in the older population.

Therefore, fluoroquinolones should only be used after careful benefit-risk assessment and after consideration of other therapeutic options in patients with positive family history of aneurysm disease, or in patients diagnosed with pre-existing aortic aneurysm and/or aortic dissection, or in presence of other risk factors or conditions predisposing for aortic aneurysm and dissection (e.g. Marfan syndrome, vascular Ehlers-Danlos syndrome, Takayasu arteritis, giant cell arteritis, Behcet's disease, hypertension, known atherosclerosis).

In case of sudden abdominal, chest or back pain, patients should be advised to immediately consult a physician in an emergency department.

Prolonged, disabling and potentially irreversible serious adverse drug reactions

Very rare cases of prolonged (continuing months or years), disabling and potentially irreversible serious adverse drug reactions affecting different, sometimes multiple, body systems (musculoskeletal, nervous, psychiatric and senses) have been reported in patients receiving quinolones and fluoroquinolones irrespective of their age and pre-existing risk factors. [TB356 trade name] should be discontinued immediately at the first signs or symptoms of any serious adverse reaction and patients should be advised to contact their prescriber for advice.

It is important to consider the contribution of excipients from all the medicines that the patient is taking.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Iron salts, magnesium- or aluminium-containing antacids, didanosine

Levofloxacin absorption is significantly reduced when iron salts, magnesium- or aluminium-containing antacids or didanosine (only didanosine formulations with aluminium or magnesium containing buffering agents) are administered concomitantly with [TB356 trade name]. Concurrent administration of fluoroquinolones with multivitamin preparations with zinc, appears to reduce their oral absorption. It is recommended that preparations containing divalent or trivalent cations such as iron salts, zinc salts, magnesium- or aluminium-containing antacids, didanosine (only didanosine formulations with aluminium or magnesium containing buffering agents) should not be taken within 2 hours before or after administration of [TB356 trade name].

Sucralfate

The bioavailability of levofloxacin is significantly reduced when administered together with sucralfate. If the patient is to receive both sucralfate and [TB356 trade name], it is best to administer sucralfate at least 2 hours after the administration of [TB356 trade name].

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

Co-administration 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 co-administered 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 co-administered with levofloxacin.

Vitamin K antagonists
Increases in coagulation parameters (as measured e.g. by PT/INR) 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 closely 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).
Levofloxacin may potentially interfere with lamivudine clearance (increasing the levels of lamivudine), but is not contraindicated with other antiretroviral agents and no drug dosing adjustments are needed

Interactions with food and drink

There is no clinically relevant interaction with food. [TB356 trade name] may therefore be administered regardless of food intake.

4.6 **Fertility, pregnancy and breastfeeding**

*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.

Breastfeeding
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, [TB356 trade name] should be avoided during breast-feeding (section 5.3).

Fertility

No human data on the effect of [TB356 trade name] on fertility are available. 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 (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to <1/10), uncommon (≥ 1/1000 to <1/100), rare (≥ 1/10000 to <1/1000), very rare (<1/10000), 'not known' (frequency cannot be estimated from the available data). Note that the frequencies relate to short-term therapy (<1 month).

System organ class	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	Not known (cannot be estimated from available data)
Infections and infestations		Fungal infection including Candida infection Pathogen resistance		
Blood and lymphatic system disorders		Leukopenia Eosinophilia	Thrombocytopenia Neutropenia	Pancytopenia Agranulocytosis Haemolytic anaemia
Immune system disorders			Angioedema Hypersensitivity (see section 4.4)	Anaphylactic shock [a] Anaphylactoid shock [a] (see section 4.4)
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia	Hypoglycaemia particularly in diabetic patients (see section 4.4)	Hyperglycaemia Hypoglycaemic coma (see section 4.4)
Psychiatric disorders*	Insomnia	Anxiety Confusional state Nervousness	Psychotic reactions (with e.g. hallucination, paranoia) Depression Agitation Abnormal Dreams Nightmares	Psychotic disorders with self-endangering behaviour including suicidal ideation or suicide attempt (see section 4.4)
Nervous system disorders*	Headache Dizziness	Somnolence Tremor Dysgeusia	Convulsion (see sections 4.3 and 4.4) Paraesthesia	Peripheral sensory neuropathy (see section 4.4) Peripheral sensory motor neuropathy (see section 4.4) Parosmia including anosmia Dyskinesia Extrapyramidal disorder Ageusia Syncope

				Benign intracranial hypertension
Eye disorders*			Visual disturbances such as blurred vision (see section 4.4)	Transient vision loss (see section 4.4)
Ear and Labyrinth disorders*		Vertigo	Tinnitus	Hearing loss Hearing impaired
Cardiac disorders			Tachycardia, Palpitation	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	*Applies to iv form only:* Phlebitis		Hypotension	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea		Bronchospasm Pneumonitis allergic
Gastro- intestinal disorders	Diarrhoea Vomiting Nausea	Abdominal pain Dyspepsia Flatulence Constipation		Diarrhoea – haemorrhagic which in very rare cases may be indicative of enterocolitis, including pseudomembranous colitis (see section 4.4) Pancreatitis
Hepatobiliary disorders	Hepatic enzyme increased (ALT/AST, alkaline phosphatase, GGT)	Blood bilirubin increased		Jaundice and severe liver injury, including cases with fatal acute liver failure, primarily in patients with severe underlying diseases (see section 4.4) Hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders b		Rash Pruritus Urticaria Hyperhidrosis		Toxic epidermal necrolysis Stevens-Johnson syndrome Erythema multiforme Photosensitivity reaction (see section 4.4) Leukocytoclastic vasculitis

				Stomatitis
Musculoskeletal and connective tissue disorders*		Arthralgia Myalgia	Tendon disorders (see sections 4.3 and 4.4) including tendinitis (e.g. Achilles tendon) Muscular weakness which may be of special importance in patients with myasthenia gravis (see section 4.4)	Rhabdomyolysis Tendon rupture (e.g. Achilles tendon) (see sections 4.3 and 4.4) Ligament rupture Muscle rupture Arthritis
Renal and Urinary disorders		Blood creatinine increased	Renal failure acute (e.g. due to interstitial nephritis)	
General disorders and administration site conditions*	*Applies to iv form only:* Infusion site reaction (pain, reddening)	Asthenia	Pyrexia	Pain (including pain in back, chest, and extremities)

[a]Anaphylactic and anaphylactoid reactions may sometimes occur even after the first dose

[b]Mucocutaneous reactions may sometimes occur even after the first dose

* Very rare cases of prolonged (up to months or years), disabling and potentially irreversible serious drug reactions affecting several, sometimes multiple, system organ classes and senses (including reactions such as tendonitis, tendon rupture, arthralgia, pain in extremities, gait disturbance, neuropathies associated with paraesthesia, depression, fatigue, memory impairment, sleep disorders, and impairment of hearing, vision, taste and smell) have been reported in association with the use of quinolones and fluoroquinolones in some cases irrespective of pre-existing risk factors (see Section 4.4).

Other undesirable effects which have been associated with fluoroquinolone administration include attacks or porphyria in patients with porphyria.

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Health care professionals are asked to report any suspected adverse reactions to the marketing authorisation holder, or, if available, via the national reporting system.

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 [TB356 trade name] 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

Pharmacokinetics of Levofloxacin

General	
	Orally administered levofloxacin is rapidly and almost completely absorbed with peak plasma concentrations being obtained within 1-2 hours
Absorption	
Absolute bioavailability	Almost 100%
Oral bioavailability	Almost 100%
Food effect	No clinically relevant food effect
Distribution	
Volume of distribution (mean)	74 to 112 L
Plasma protein binding *in vitro*	24 – 38% bound to serum protein
Tissue distribution	Lung concentration: 2.4 to 11.3 mcg/g over a 24-hour period after a single 500 mg oral dose (2- to 5- fold higher than plasma concentrations) Poor penetration into cerebro-spinal fluid
Metabolism	
	Metabolized to a very small extent Metabolites: desmethyl-levofloxacin and levofloxacin N-oxide account for < 5% of the dose and are excreted in urine
Active metabolite(s)	None
Elimination	

Elimination half life	6 – 8 hours
Mean systemic clearance (Cl/F)	Mean apparent total body clearance approximately 144 to 226 mL/min Renal clearance approximately 96 to 142 mL/min
% of dose excreted in urine	> 85%
% of dose excreted in faeces	< 4%
Pharmacokinetic linearity	Linear over the 50 – 1000 mg dose range.
Drug interactions *(in vitro)*	
Transporters	- No substrate or inhibitor.
Enzymes	- No substrate or inhibitor.

Pharmacokinetics in special populations

Gender and race

No clinically relevant pharmacokinetic differences due to gender or race have been identified

Elderly

The pharmacokinetic properties of levofloxacin in younger adults and elderly adults do not differ significantly when creatinine clearance is taken into consideration.

Renal impairment

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:

Ccr	<20	20 - 40	50 - 80
CLR	13	26	57
t½	35	27	9

Hepatic impairment

Pharmacokinetic studies in hepatically impaired patients have not been conducted. Due to the limited extent of levofloxacin metabolism, the pharmacokinetics of levofloxacin are not expected to be affected by hepatic impairment.

Paediatric population

Pediatric patients cleared levofloxacin faster than adult patients resulting in lower plasma exposures than adults for a given mg/kg dose.

5.3 Preclinical safety data

General toxicity

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

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

Mutagenicity/ Carcinogenicity

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 photocarcinogenity study.

Reproductive toxicity
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.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Hypromellose
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate
Sucralose
Pineapple flavour

6.2 Incompatibilities
Not applicable

6.3 Shelf life
36 months

6.4 Special precautions for storage
Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

Clear PVC/PE/PVdC-Alu blister pack of either 10 or 14 tablets. 1 or 10 such blisters are packed in a carton.

6.6 Special precautions for disposal and other handling
No special requirements.
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. SUPPLIER
Micro Labs Limited,
#31 Race Course Road,
Bangalore 560 001, Karnataka,
India.
Tel: +91-80-2237 0451 to 2237 0457
Fax: +91 -80-2237 0463
Email: info@microlabs.in

8 WHO REFERENCE NUMBER (WHO Prequalification Programme)
TB356

9 DATE OF PREQUALIFICATION

22 October 2019

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT
March 2020

References

General reference source for this SmPC include:

(Section 4.1, 4.2)

1. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment (2019 update)*. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1

2. *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*- 2014. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf?ua=1&ua=1

3. *Management of MDR-TB: a field guide: a companion document to guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis: integrated management of adolescent and adult illness (IMAI) (2009)*. Available at: http://apps.who.int/iris/handle/10665/44163

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

5. *European SmPC Tavanic.* Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tavanic/WC500127799.pdf

6. *Levaquin, US Prescribing Information.* Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020634s067,020635s073,021721s034lbl.pdf

Section 4.5

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

Section 5.1.

10. Ängeby K et al. *J AntimicrobChemother* 2010; 65: 946–952
11. Rodriguez JC et al. *Int J Antimicrob Agents* 2001;3:229-31
12. Rodriguez JC et al. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:464-67
13. Gumbo T *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1484-1491

Web links last accessed 10 March 2020.

Detailed information on this medicine is available on the World Health Organization (WHO) web site: https://extranet.who.int/prequal/ .