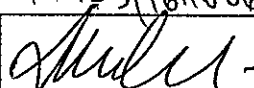


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керрга 100 mg/ml перорален разтвор

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 14453/16.10.06	
704/3.10.06	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам (levetiracetam).

Помощни вещества: метил парахидроксibenзоат (E218), пропил парахидроксibenзоат (E216) и малтитол 300 mg.

За пълния състав на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Прозрачна течност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Керрга е показана за монотерапия при лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при пациенти над 16 годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия.

Керрга е показана за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни и деца над 4 годишна възраст с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12 годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пероралният разтвор трябва да се разтвори в чаша вода като приема му може да става с или без храна. Към Керрга са приложени градуирана спринцовка за орално дозиране и листовка с информация за потребителя.

Дневната доза се назначава като две отделни равни дози.

- Монотерапия

Възрастни и юноши над 16 годишна възраст

Препоръчително е началната доза да е 250 mg два пъти дневно, която след две седмици да се повиши до 500 mg два пъти дневно. След това дозата може да се повишава с по 250 mg два пъти дневно на всеки две седмици в зависимост от клиничния отговор. Максималната доза е 1500 mg два пъти дневно.

- Допълващо лечение

Възрастни (≥ 18 години) и юноши (12-17 години) с тегло 50 kg или повече

Началната терапевтична доза е 500 mg два пъти дневно. Тази доза може да бъде започната от първия ден на лечението.

В зависимост от клиничния отговор и поносимост дневната доза може да се увеличи до 1500 mg два пъти дневно. Промяна в дозата, свързана с увеличаване или намаляване, може да се извършва на всеки 2 до 4 седмици с 500 mg два пъти дневно.



Пациенти в напреднала възраст (65 години и по-възрастни)

Препоръчва се промяна на дозата при пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция (виж по-долу “Пациенти с бъбречно увреждане”).

Деца на възраст от 4 до 11 години и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg

Началната терапевтична доза е 10 mg/kg два пъти дневно.

В зависимост от клиничния отговор и поносимост, дозата може да бъде увеличена до 30 mg/kg два пъти дневно. Повишаването или понижаването на дозата с 10 mg/kg два пъти дневно може да се прави на всеки две седмици. Необходимо е да се използва най-ниската ефективна доза.

Дозата при деца с тегло 50 kg или повече е същата както при възрастни.

Лекарят трябва да препоръча най-подходящата лекарствена форма в зависимост от теглото и дозата.

Препоръчителна доза при деца и юноши

Тегло	Начална доза 10 mg/kg два пъти дневно	Максимална доза 30 mg/kg два пъти дневно
15 kg ⁽¹⁾	150 mg два пъти дневно	450 mg два пъти дневно
20 kg ⁽²⁾	200 mg два пъти дневно	600 mg два пъти дневно
25 kg	250 mg два пъти дневно	750 mg два пъти дневно
От 50 kg ⁽²⁾	500 mg два пъти дневно	1500 mg два пъти дневно

⁽¹⁾ При деца с телесно тегло 20 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с Керра 100 mg/ml перорален разтвор

⁽²⁾ Дозата при деца и юноши над 50 kg телесно тегло е като тази при възрастни

Градуираната спринцовка за орално дозиране съдържа до 1000 mg леветирацетам (отговарящи на 10 ml), с деления за всеки 25 mg (отговарящи на 0,25 ml).

Новородени и деца под 4 годишна възраст

Керра не трябва да се прилага на деца под 4 годишна възраст, тъй като данните за безопасност и ефикасност са недостатъчни (виж т. 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Дневната дозата трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция. При възрастни е необходимо използването на приложената по-долу таблица за корекция на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се знае креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLcr). CLcr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ при жени})$$



Промяна на дозата при възрастни с нарушена бъбречна функция

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза и честота на прилагане
Нормална	> 80	500 до 1500 mg два пъти дневно
Лека	50-79	500 до 1000 mg два пъти дневно
Умерена	30-49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти в краен стадий на бъбречно нарушение	-	500 до 1000 mg веднъж дневно(2)
Пациенти на диализа (1)		

(1) През първия ден на лечението се препоръчва доза от 750 mg леветирацетам

(2) След диализа се препоръчва допълнителна доза от 250 до 500 mg.

При деца с бъбречни увреждания, трябва да се коригира въз основа на бъбречната функция, тъй като клирънса е свързан с бъбречната функция. Препоръката се основава на проучване при възрастни с бъбречни увреждания.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане стойностите на креатининовия клирънс могат да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина при креатининов клирънс < 70 ml/min се препоръчва 50% намаление на дневната поддържаща доза.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към леветирацетам или към други пиролитинови производни, както и към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Според съвременната клинична практика, ако се налага спиране на лечението с Керрга, то това трябва да става постепенно (например при възрастни: дозата се намалява с по 500 mg, два пъти дневно, всеки 2 до 4 седмици; при деца – намаляване на дозата с не-повече от 10 mg/kg два пъти дневно, всеки две седмици).

В проучване отразяващо клиничната практика, съпътстващата антиепилептична терапия може да се прекъсне при ограничен брой пациенти, които са се повлияли от леветирацетам допълваща терапия (36 възрастни пациента от 69).

Наличните данни при деца не показват повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това не са известни дълготрайните ефекти върху заучаването, интелекта, растежа, ендокринните функции, пубертета и възпроизводствения потенциал.

Нарастване честотата на пристъпите с повече от 25%, е докладвано при 14% от възрастните и децата с парциални пристъпи, лекувани с леветирацетам, докато при групата на плацебо този процент е 26% и 21%, съответно при възрастни и педиатрични пациенти.

Прилагането на Керрга при пациенти с бъбречно увреждане изисква промяна на дозата. При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция е необходима оценка на бъбречната функция преди определяне на дозата (виж т. 4.2).

В състава на помощните вещества на Керрга 100 mg/ml перорален разтвор се съдържа метилпарахидроксибензоат (E218) и пропилпарахидроксибензоат (E216), които могат да предизвикат алергични реакции (от забавен тип).



Керрга 100 mg/ml перорален разтвор съдържа малтитол. Пациенти с рядка наследствена обремененост на непоносимост към фруктозата не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данните от клинични проучвания при възрастни преди пускането в продажба показват, че Керрга не оказва влияние върху серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени средства (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотрижин, габапентин, примидон), както и че тези антиепилептични лекарства не влияят върху фармакокинетиката на Керрга.

Не съществуват категорични данни за клинично значими лекарствени взаимодействия както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, приемащи до 60 mg/kg/дневно леветирацетам. Ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години), потвърждава, че допълващото лечение с леветирацетам не повлиява равновесните серумни концентрации на едновременно прилаганите карбамазепин и валпроат. Въпреки това, данните предполагат, че ензим-индуциращите антиепилептични лекарствени продукти, повишават клирънса на леветирацетам с 22%. Не се налага промяна на дозата.

Установено е, че пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокер на бъбречната тубулна секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска. Очаква се, че други лекарства, отделени чрез активна тубулна секреция могат също да намалят реналния клирънс на метаболита. Ефекта на леветирацетам върху пробенецид не е проучен, както не е установен и ефекта му върху други активно секретирани лекарства, като НСПВЛ, сулфонамиди и метотрексат.

Леветирацетам 1000 mg дневно не влияе върху фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2000 mg дневно не влияе върху фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременното приемане с дигоксин, орални контрацептиви и варфарин не оказва влияние върху фармакокинетиката на леветирацетам.

Няма данни за влияние на антиацидните средства върху абсорбцията на леветирацетам.

Степента на абсорбция на леветирацетам не се влияе от храната, но скоростта на абсорбция е слабо понижена.

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на Керрга при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (виж т. 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Керрга не трябва да се прилага на бременни жени освен в случаите на абсолютна необходимост. Прекъсването на антиепилептичното лечение може да доведе до влошаване на заболяването, както и да причини увреждане на майката и плода.

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова не се препоръчва кърмене при употребата му.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти, в началото на лечението или при последващо увеличаване на дозата, може да се появи сънливост или други симптоми от страна на централната нервна система. Ето защо е необходимо внимание при пациенти, извършващи определени задачи, като шофиране или работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщените данни за безопасност от клинични проучвания показват, че при 46,4% от пациентите приемащи Керрга и 42,2% от плацебо групата са се проявили нежелани лекарствени реакции, като процента на сериозните нежелани лекарствени реакции е съответно 2,4% и 2,0%. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били сънливост, астения и замаяност. Обобщените анализи относно безопасността не показват ясна дозова зависимост, но появата и тежестта на нежелани лекарствени реакции от страна на централната нервна система намаляват с времето.

При монотерапия в 49,8 % от случаите се наблюдава поне една нежелана лекарствена реакция. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са умора и сънливост.

Проведените в педиатрията проучвания (при деца на възраст от 4 до 16 години) с парциални пристъпи, показват, че 55,4% и 40,2% от педиатричните пациенти са имали нежелани лекарствени реакции при приема съответно на Керрга или плацебо, като 0,0% и 1,0% от педиатричните пациенти са имали тежки нежелани лекарствени реакции при приема съответно на Керрга или плацебо. Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции при децата са сомнолентност, враждебност, нервност, емоционална лабилност, тревожност, анорексия, астения и главоболие. Данните за безопасност при педиатрични пациенти са подобни на тези при възрастни, с изключение на поведенческите и психични странични реакции, които са по-редки при деца сравнение с възрастни (38,6% спрямо 18,6%) Профила на безопасност на леветирацетам при децата е подобен на този при възрастните.

Проведените проучвания при възрастни и юноши (от 12 до 65 години) с миоклонични пристъпи, показват, че 33,3% от пациентите приемащи Керрга и съответно 30,0% от пациентите приемащи плацебо са имали нежелани лекарствени реакции свързани с лечението. Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са главоболие и сомнолентност. Честотата на появата на нежеланите лекарствени реакции при пациенти с миоклонични пристъпи е по-ниска отколкото е при възрастни пациенти с парциални пристъпи (33,3% спрямо 46,4%).

Проявените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни и деца) или от пост-маркетингов опит са изброени по System Organ Class и по честота. При клиничните проучвания честота е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($>1/100$, $<1/10$), нечести ($>1/1000$, $\leq 1/100$), редки ($>1/10000$, $\leq 1/1000$), много редки ($\leq 1/10000$), включващи отделни съобщения. Данните от пост-маркетинговия опит са недостатъчни, за да подкрепят оценката за честота им в третираната популация.

- Общи нарушения

много чести: астения, умора

- Нарушения на нервна система:

много чести: сомнолентност

чести: амнезия, атаксия, конвулсии, замаяност, главоболие, хиперкинезия, тремор, нарушения в равновесието, нарушение на вниманието, проблеми с паметта

- Психични нарушения:

чести: тревожност, депресия, емоционална нестабилност, враждебност, агресивност, безсъние, нервност, раздразнителност, личностни нарушения, анормално мислене

пост-маркетингов опит: необичайно поведение, гняв, безпокойство, объркване, халюцинации, психотично нарушение, самоубийство, опит за самоубийство, идея за самоубийство.

- Стомашно-чревни нарушения

чести: болки в корема, диария, диспепсия, гадене, повръщане

- Нарушения на метаболизма и храненето

чести: анорексия, повишаване на телгото.



Рискът от анорексия е по-висок, когато е прилаган и топирамат с леветирацетам

- Нарушения на ухото и лабиринта
чести: вертиго
- Нарушения на очите
чести: диплопия, замъглено зрение
- Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
чести: миалгия
- Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции
чести: случайно нараняване
- Инфекции и инфестации
чести: инфекции, назофарингити
- Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения
чести: усилена кашлица
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан
чести : обрив, екзема, прурит
пост-маркетингов опит: алопеция, в повечето случаи се наблюдава възстановяване след спиране на лечението
- Нарушения на кръвоносната и лимфна системи
чести: тромбоцитопения
пост-маркетингов опит: левкопения, неутропения, панцитопения

4.9 Предозиране

Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, потиснато ниво на съзнанието, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Керрга

Мерки при предозиране

След остро предозиране е необходимо изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане. Няма специфичен антидот на леветирацетам. Лечението при предозиране е симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефекта на отделяне при диализа е 60% за леветирацетам и 74% за първичния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептично лекарство, АТС код: N03AX14.

Активното вещество леветирацетам е пиридиново производно (S-енантиомер на α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), химически нямащо връзка със съществуващите антиепилептични средства.

Механизъм на действие

Механизмът на действие на леветирацетам все още не е напълно изяснен, но той явно се отличава от механизмите на действие на останалите съвременни антиепилептични лекарствени продукти. In



in vitro и in vivo опитите показват, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия.

In vitro проучвания показват, че леветирацетам въздейства върху интраневронните нива на Ca^{2+} чрез частично инхибиране на N-тип Ca^{2+} каналчета, както и чрез редуциране освобождаването на Ca^{2+} от интраневронните депа. В допълнение, той частично преустановява ограниченията в GABA- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и b-карболини. Нещо повече, в in vitro проучвания, леветирацетам демонстрира свързване към специфични места в мозъчната тъкан на гризачи. Това място на свързване е намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, за който се смята, че участва в везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет към свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна е във връзка с тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам предпазва от парциални и първично генерализирани припадъци при широк кръг животински модели без да има про-конвулсивен ефект. Първичния метаболит е неактивен. При хора активността по отношение както на парциалните така и на генерализираните епилептични състояния (епилептиформно освобождаване /фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия предклиничен фармакологичен спектър.

5.2 Фармакокинетични свойства

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и разпределение. Фармакокинетичният му профил е линеен с ниска интра-индивидуална и интер-индивидуална вариабилност. Няма промяна в клирънса след многократно приложение. Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадния ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

Поради пълната и линейна абсорбция, плазмените нива могат да бъдат определени в зависимост от оралната доза леветирацетам изразени в mg/kg телесна маса. Ето защо не е необходимо следене на плазмените нива леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмена концентрация (съотношението на слюнка/плазма по отношение на концентрацията варира от 1 до 1,7 при оралната таблетна форма и 4 часа след приема на пероралния разтвор).

Възрастни и юноши

Абсорбция

Леветирацетам се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсолютната орална бионаличност е близка до 100%.

Пикови плазмени концентрации (C_{max}) се достигат 1,3 часа след приема. Постоянни плазмени концентрации се достигат след два дни при схема на приемане 2 пъти дневно.

Пиковите концентрации (C_{max}) са обичайно 31 $\mu\text{g/ml}$ и 43 $\mu\text{g/ml}$ съответно след еднократна доза 1000 mg и повторно, два пъти дневно приложение на 1000 mg.

Степента на абсорбция не зависи от дозата и не се влияе от храната.

Разпределение

Няма данни за тъканното разпределение при хора.



Нито леветирацетам, нито неговия първичен метаболит се свързват в значителна степен с плазмените протеини (< 10%). Обема на разпределение на леветирацетам е приблизително 0,5 до 0,7 l/kg, което е близо до общия воден обем на организма.

Биотрансформация

При хора Леветирацетам не се метаболизира в голяма степен. Главния път на метаболизъм (24% от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит *сб* L057 не участват чернодробните цитохром P₄₅₀ изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е установена в голям брой тъкани включително кръвни клетки. Метаболитът *сб* L057 е фармакологично неактивен.

Установени са също и два второстепенни метаболита. Единият се получава от хидроксилирането (1,6% от дозата), а другият от отварянето на пирролидоновия пръстен (0,9% от дозата). Останалите неидентифицирани компоненти са само 0,6% от дозата.

In vivo не е установена вътрешна конверсия на енантиомерите както на леветирацетам, така и на неговия първичен метаболит.

In vitro леветирацетам и неговия първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс у хората - цитохром P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C8/9/10, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил трансферазата (UGT1*6, UGT1*1 и UGT [pl6.2]) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкоронирането на валпроевата киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам не води до ензимна индукция. Затова малко вероятно е взаимодействие на Керра с други вещества.

Елиминиране

Плазмения полуживот при възрастни е 7 ± 1 часа и не варира в зависимост от дозата, пътя и многократния прием. Средния общ телесен клирънс е 0,96 ml/min/kg.

Главният път на елиминиране е чрез урината и възлиза на 95% от дозата (приблизително 93% от приетата доза се отделят в рамките на 48 часа). Отделянето чрез изпражненията е само 0,3% от дозата.

Кумулативната екскреция чрез урината на леветирацетам и неговия първичен метаболит е съответно 66% и 24% през първите 48 часа.

Реналния клирънс на леветирацетам и *сб* L057 е съответно 0,6 и 4,2 ml/min/kg и показва, че леветирацетам се отделя чрез гломерулна филтрация с последваща тубулна реабсорбция, и че първичния метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Отделянето на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст времето на полуживот е увеличено с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (виж т. 4.2).

Деца (4 до 12 години)

След приемане на единична доза (20 mg/kg) от деца (6-12 години) с епилепсия, полуживота на леветирацетам е 6,0 часа. Аперентния телесен корегиран към теглото клирънс е приблизително с 30% по-висок от този на възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/дневно) при деца с епилепсия (4-12 години), леветирацетам се абсорбира бързо. Пикови плазмени концентрации се достигат 0,5 до 1 час



след приема. Наблюдавано е линейно и пропорционално на дозата повишаване за пиковите плазмени концентрации и площта под кривата. Елиминационният полуживот е около 5 часа. Аперентния телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

Новородени и деца (от 1 месец до 4 години)

След приложението на единична доза (20 mg/kg) на 100 mg/ml перорален разтвор при деца (от 1 месец до 4 години) с епилепсия, леветирацетам се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации се достигат 1 час след приема. Фармакокинетичните резултати показват, че полуживота е по-кратък (5,3 часа), в сравнение с този при възрастни (7,2 часа), а аперентния телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg), в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

Бъбречно увреждане

Аперентния телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва корекция на поддържащата дневна доза на Керрга на базата на креатининовия клирънс при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (виж т. 4.2).

При пациенти в краен стадии на бъбречно увреждане с анурия, елиминационния полуживот е приблизително 25 и 3.1 часа съответно през интер- и интрадиализния период. По време на обичайната 4-ри часова диализна процедура фракционно се отделят 51% от леветирацетам.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не се наблюдава значителна промяна в клирънса на леветирацетам. При повечето пациенти с тежко чернодробно увреждане клирънса на леветирацетам е намален с повече от 50% поради съпътстващо бъбречно увреждане (виж т. 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и канцерогенността, не показват извънреден риск при човека.

Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани по време на клиничните проучвания но установени при плъхове и в по-малка степен при мишки, при нива на прилагане подобни на тези при човека и отношение към клиничната употреба, са чернодробните промени, показващи адаптивния отговор, като нарастване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

В проучвания върху репродуктивната токсичност при плъхове, леветирацетам индуцира токсичност свързана с растежа и развитието (нарастване на скелетните изменения/малките аномалии, забавяне на развитието, увеличаване на смъртността при малки кученца) при нива на прилагане сходни или по-високи от тези при човека. При зайци е наблюдаван ефект върху плода (ембрионална смърт, увеличаване на скелетните аномалии и нарастване на малформациите) при наличие на токсичност за майката. При зайците нивата на прилагане, при които не е наблюдаван ефект са около 4 до 5 пъти от тези при човека.

Неонаталните и ювенилни проучвания при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1800 mg/kg/дневно, отговарящи на 30 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при човека.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Sodium citrate
Citric acid monohydrate
Methyl parahydroxybenzoate (E218)
Propyl parahydroxybenzoate (E216)
Ammonium glycyrrhizate
Glycerol (E422)
Maltitol (E965)
Acesulfame potassium (E950)
Grape flavour
Purified water

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

На крайния продукт: 2 години.
След първото отваряне: 2 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Стъклена бутилка 300 ml, кехлибарена на цвят (Ш клас), затворена с бяла полипропиленова запушалка, със защита от деца. Опаковката включва градуирана спринцовка за орално дозиране (полиетилен, полистирен) и листовка с информация за потребителя.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB S.A.
Allée de la Recherche, 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050412

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първа регистрация: 27.07.2005



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09.2006

