

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20120297188
Разрешение №	71377-8 09-03-2026
BG/MA/MP	/
Датум на издаване №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Левебон 500 mg филмирани таблетки
Levebon 500 mg film-coated tablets

Левебон 1 000 mg филмирани таблетки
Levebon 1 000 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Левебон 500 mg филмирани таблетки

1 филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Левебон 1000 mg филмирани таблетки

1 филмирана таблетка съдържа 1000 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Левебон 500 mg филмирани таблетки

Жълти, продълговати таблетки (16.3 x 7.6 mm) с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Левебон 1000 mg филмирани таблетки

Бели, продълговати таблетки (19.1 x 10.2 mm) с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Левебон е показан за монотерапия при лечението на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни и юноши над 16-годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия.

Левебон е показан за допълваща терапия

- при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и новородени над 1-месечна възраст с епилепсия.
- при лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.
- при лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка



Парциални пристъпи

Препоръчителната доза за монотерапия (от 16 години нагоре) и допълващо лечение е същата като посочената по-долу.

Всички показания

Възрастни (≥ 18 години) и юноши (12 до 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. Въпреки това, може да се започне с по-ниска начална доза от 250 mg два пъти дневно според преценката на лекаря относно необходимостта от намаляване на пристъпите спрямо потенциалните нежелани ефекти. Тази доза може да се повиши до 500 mg два пъти дневно след две седмици.

В зависимост от клиничния отговор и поносимост, дневната доза може да се увеличи до 1500 mg два пъти дневно. Промени в дозата, свързани с увеличаване или намаляване, могат да се правят на всеки 2 до 4 седмици с 250 mg или 500 mg два пъти дневно.

Юноши (от 12 до 17 години) с тегло под 50 kg и деца на възраст 1 месец и повече

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, опаковка и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от теглото, възрастта и дозата. Вижте точка *Педиатрична популация*, за корекция на дозата в зависимост от теглото.

Спиране на лечението

Ако се налага преустановяване на лечението с леветирацетам, се препоръчва това да става постепенно (напр. при възрастни и юноши над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg два пъти дневно на всеки 2 до 4 седмици; при новородени, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляването на дозата не трябва да е с повече от 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици; при новородени (под 6 месеца): намаляването на дозата не трябва да е с повече от 7 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици).

Специални популации

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

При пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция се препоръчва адаптиране на дозата (вж. по-долу „Бъбречно увреждане“).

Бъбречно увреждане

Дневната доза трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция.

При възрастни пациенти използвайте приложената по-долу таблица за адаптиране на дозата. За използване на тази таблица за дозиране е необходимо да се знае креатининовия клирънс (CLcr) на пациента в ml/min. При възрастни и юноши с тегло над 50 kg, CLcr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

След това CLcr се адаптира спрямо телесната повърхност (ТП) както следва:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{ТП пациент (m}^2\text{)}} \times 1,73$$



Адаптиране на дозата при възрастни и юноши с тегло над 50 kg с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Доза и честота на прилагане
Нормална	> 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека	50-79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена	30-49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
⁽¹⁾ Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, провеждащи хемодиализно лечение	-	500 до 1 000 mg един път дневно ⁽²⁾

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

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

При деца с бъбречни увреждания дозата леветирацетам трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция, тъй като клирънсът на леветирацетам е свързан с бъбречната функция. Тази препоръка се основава на проучване при възрастни пациенти с бъбречни увреждания.

CL_{Cr} в ml/min/1,73 m² може да се изчисли от определянето на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и новородени с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Височина (cm)} \times k_s}{\text{Серумен креатинин (mg/dl)}} \times 1,73$$

$k_s = 0,45$ при новородени до 1-годишна възраст; $k_s = 0,55$ при деца под 13 години и девойки; $k_s = 0,7$ при младежи

Адаптиране на дозата при новородени, деца и юноши с тегло под 50 kg с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)	Доза и честота на прилагане ⁽¹⁾	
		Новородени от 1 до 6 месеца	Новородени от 6 до 23 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg
Нормална	>80	7 до 21 mg/kg два пъти дневно	10 до 30 mg/kg два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg два пъти дневно	10 до 20 mg/kg два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg два пъти дневно	5 до 15 mg/kg два пъти дневно
Тежка	<30	3,5 до 7 mg/kg два пъти дневно	5 до 10 mg/kg два пъти дневно
Пациенти		7 до 14 mg/kg един път дневно ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 до 20 mg/kg един път дневно ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ При дози под 250 mg и при пациенти, които не могат да поглъщат таблетки, трябва да се използва леветирацетам перорален разтвор.

⁽²⁾ Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg през първия ден на лечение с леветирацетам.



- (3) Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg през първия ден на лечение с леветирацетам.
(4) След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg.
(5) След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5,0 до 10 mg/kg.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане е възможно стойностите на креатининовия клирънс да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина, при креатининов клирънс $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ се препоръчва намаляване с 50% на дневната поддържаща доза.

Педиатрична популация

Лекарят трябва да предпише най-подходящата лекарствена форма, във форма и количество на активното вещество в дозова единица, в зависимост от възрастта, теглото и дозата.

Таблетната форма не е подходяща за приложение при кърмачета и деца под 6-годишна възраст. Предпочитаната лекарствена форма за употреба при пациентите от тази възрастова група е перорален разтвор. Освен това, наличните дозови форми на таблетките не са подходящи за начално лечение при деца с тегло под 25 kg, за пациенти, които не могат да поглъщат таблетките или за прилагане на дози под 250 mg. При всички посочени случаи трябва да се използва перорален разтвор на леветирацетам.

Монотерапия

Безопасността и ефикасността на леветирацетам при деца и юноши под 16 години като монотерапия не е установена.
Няма налични данни.

Юноши (16 и 17 години), които тежат 50 kg или повече, с парциални пристъпи със или без вторична генерализация с новодиагностицирана епилепсия: Моля, вижте горния раздел за възрастни (≥ 18 години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече.

Допълващо лечение при новородени на възраст от 6 до 23 месеца, деца (от 2 до 11 години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло под 50 kg.

Пероралният разтвор е предпочитаната лекарствена форма за употреба при новородени и деца под 6 години.

При деца на и над 6 години пероралният разтвор трябва да се прилага при дози под 250 mg, при дози различни от 250 mg, когато препоръчаната доза не може да се достигне с прием на няколко таблетки и при пациенти, които не могат да поглъщат таблетките. При всички показания трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Началната доза при деца и юноши с тегло под 25 kg трябва да бъде 250 mg два пъти дневно до максимална доза 750 mg два пъти дневно.

Дозата при деца с тегло 50 kg или повече е същата както при възрастни при всички показания. Моля, вижте горния раздел за *възрастни (≥ 18 години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече* при всички показания.

Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 1 до 6 месеца

При новородени се прилага перорален разтвор.

Начин на приложение



Филмираните таблетки трябва да се приемат през устата и да се поглъщат с достатъчно количество течност, със или без храна. След перорално приложение може да се усети горчивият вкус на леветирацетам. Дневната доза се приема разделена на две равни дози.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към други пиролидинови производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Прилагането на леветирацетам при пациенти с бъбречно увреждане може да наложи адаптиране на дозата. При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция се препоръчва оценка на бъбречната функция преди определяне на дозата (вж. точка 4.2).

Остра бъбречна недостатъчност

Много рядко употребата на леветирацетам се свързва с остра бъбречна недостатъчност, като времето за нейното възникване варира от няколко дни до няколко месеца.

Кръвна картина

Редки случаи на намален брой кръвни клетки (неутропения, агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения и панцитопения) са описани във връзка с приложението на леветирацетам, случващо се обикновено в началото на лечението. Пълната кръвна картина се препоръчва при пациенти, които получават значителна слабост, пирексия, повтарящи се инфекции или нарушения в кръвосъсирването (вж. точка 4.8).

Самоубийство

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти (включително Левебон) са съобщавани случаи на самоубийство, опити за самоубийство, суицидна идеация и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарства показва слабо повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Поради това пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и/или суицидна идеация и поведение и трябва да бъде обмислено подходящо лечение. Пациентите (и болногледачите) трябва да бъдат съветвани да търсят медицинска консултация, ако възникнат признаци на депресия и/или суицидна идеация или поведение.

Абнормно и агресивно поведение

Леветирацетам може да причини психотични симптоми и поведенчески аномалии, включително раздразнителност и агресивност. Пациентите, лекувани с леветирацетам, трябва да бъдат наблюдавани за развитие на психиатрични прояви, насочващи към съществени промени в настроението и/или личността. Ако се забележат такива поведения, трябва да се обмисли коригиране или постепено преустановяване на лечението. Ако се вземе предвид преустановяване на лечението, моля вижте точка 4.2.

Влошаване на пристъпите

Както се наблюдава и при другите видове антиепилептични лекарства, и при леветирацетам в редки случаи може да се засили честотата или тежестта на пристъпите. Този парадоксален ефект се съобщава обикновено през първия месец след започване или след увеличаване на дозата на леветирацетам и е обратим при прекратяване на приема или намаляване на дозата на лекарството. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да се консултират със своя лекар в случай на влошаване на епилепсията. Например, съобщава се за липса на ефикасност



или влошаване на пристъпите при пациенти с епилепсия, свързана с мутации на алфа субединица 8 на волтаж-зависимите натриеви канали (sodium voltage-gated channel alpha subunit 8, SCN8A).

Удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата

По време на постмаркетинговото наблюдение са установени редки случаи на удължаване на QT-интервала в ЕКГ. Леветирацетам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с удължаване на QTc-интервала, при пациенти, лекувани съпътстващо с лекарства, повлияващи QTc-интервала, или при пациенти със значимо предшестващо сърдечно заболяване или електролитни нарушения.

Педиатрична популация

Таблетната форма не е подходяща за употреба при новородени и деца под 6 години.

Наличните данни при деца не показват повлияване на растежа и пубертета. Въпреки това не са известни дългосрочни ефекти върху способността за заучаване, интелекта, растежа, ендокринните функции, пубертета и детеродния потенциал.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиепилептични лекарствени продукти

Данните от клинични проучвания при възрастни преди пускане в продажба показват, че леветирацетам не повлиява серумните концентрации на съществуващите антиепилептични лекарствени продукти (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, ламотригин, габапентин и, примидон), както и че тези антиепилептични лекарствени продукти не повлияват фармакокинетиката на леветирацетам.

Няма данни за клинично значими лекарствени взаимодействия както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, приемащи дневно до 60 mg/kg леветирацетам.

Ретроспективната оценка на фармакокинетичните взаимодействия при деца и юноши с епилепсия (4 до 17 години) потвърждава, че добавъчното лечение с приеман перорално леветирацетам не повлиява стационарните серумни концентрации на едновременно прилаганите карбамазепин и валпроат. Въпреки това, данните предполагат 20% по-висок клирънс на леветирацетам при деца, приемащи ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти. Не се налага адаптиране на дозата.

Пробенецид

Установено е, че Пробенецид (500 mg четири пъти дневно), блокер на бъбречната тубулна секреция, инхибира бъбречния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска.

Метотрексат

Съобщено е, че едновременното приложение на леветирацетам и метотрексат намалява клирънса на метотрексат, което води до повишена концентрация/задържане на метотрексат в кръвта до потенциално токсични нива. Нивата на метотрексат и леветирацетам в кръвта трябва да се проследяват внимателно при пациенти, лекувани едновременно с двете лекарства.

Перорални контрацептиви и други фармакокинетични взаимодействия

Леветирацетам 1 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (естрогенен хормон и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя.



Едновременният прием с дигоксин, перорални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

Лаксативи

Има единични съобщения за намалена ефективност на леветирацетам, когато се приема перорално едновременно с осмотичния лаксатив макрогол. Затова макрогол трябва да се приема един час преди или един час след перорален прием на леветирацетам.

Храна и алкохол

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

Няма данни за взаимодействие на леветирацетам с алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

На жени с детероден потенциал трябва да се дава съвет от специалист. Лечението с леветирацетам трябва да се преразгледа, когато жената планира да забременее. Както при всички антиепилептични лекарства, трябва да се избягва внезапно спиране на леветирацетам, тъй като това може да доведе до поява на гърчове, които биха могли да имат сериозни последици за жената и нероденото дете. Трябва да се предпочете монотерапия, когато е възможно, тъй като лечението с множество антиепилептични лекарства (АЕЛ) може да е свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от прилаганите антиепилептици.

Бременност

Големият брой постмаркетингови данни при бременни жени с експозиция на леветирацетам като монотерапия (над 1 800, сред които при над 1 500 експозицията възниква по време на първия триместър) не показват увеличаване на риска от основните вродени малформации. Налични са ограничени данни относно неврологичното развитие на деца, с *in utero* експозиция на монотерапия с леветирацетам. Данните от две обсервационни популационни проучвания по регистър, проведени в почти един и същ набор от данни от скандинавските страни и включващи повече от 1 000 деца, родени от жени с епилепсия, и с пренатална експозиция на монотерапия с леветирацетам, не показват повишен риск от разстройства от аутистичния спектър или интелектуални затруднения в сравнение с деца, родени от жени с епилепсия, и които *in utero* не са с експозиция на антиепилептично лекарство. Средното време на проследяване на децата в групата на леветирацетам е по-кратко, отколкото при групата деца, които не са с експозиция на антиепилептично лекарство (напр. 4,4 години спрямо 6,8 години в едно от проучванията).

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност, ако след внимателна оценка се счита, че е клинично необходимо. В такъв случай се препоръчва най-ниската ефективна доза. Физиологичните промени по време на бременността могат да повлияят концентрацията на леветирацетам. По време на бременността се наблюдава понижаване на плазмените концентрации на леветирацетам. Понижаването е по-изразено през третия триместър (до 60% от изходното ниво преди бременността). На бременните жени, лекувани с леветирацетам, трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата. Затова кърменето не е препоръчително.

Ако в периода на кърмене, обаче се налага провеждане на лечение с леветирацетам, трябва да се оцени съотношението полза/риск, като се вземе под внимание значението на кърменето.

Фертилитет

При проучвания при опитни животни не е установено влияние върху фертилитета (вж. точка 5.3). Няма клинични данни и потенциалният риск за хора не е известен.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леветирацетам не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Поради възможна различна индивидуална чувствителност при някои пациенти, особено в началото на лечението или при последващо увеличаване на дозата, е възможна поява на сънливост или други симптоми от страна на централната нервна система. Затова се препоръчва повишено внимание при пациенти, извършващи дейности, за които се изискват умения *напр.* шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, докато се установи, че способността им за извършване на такива дейности не се повлиява.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и световъртеж. Профилът на нежеланите реакции, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изпитвания за всички изследвани показания, включващи общо 3 416 пациенти, лекувани с леветирацетам. Тези данни са допълнени с употребата на леветирацетам в съответните отворени разширени проучвания, както и пост-маркетинговият опит. Профилът на безопасност на леветирацетам е като цяло подобен при различните възрастови групи (възрастни и педиатрични пациенти), както и в рамките на одобрените индикации свързани с епилепсията.

Таблица на нежеланите лекарствени реакции

Съобщените нежелани лекарствени реакции при клиничните проучвания (при възрастни, юноши, деца и новородени >1 месец) и от пост-маркетингов опит са изброени в следващата таблица по системно-органен клас и по честота. Нежеланите лекарствени реакции са представени в намаляваща степен на тяхната сериозност и честота, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

MedDRA – Системно- органен клас	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
<u>Инфекции и инфекции</u>	Назофарингит			Инфекция	
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			Тромбоцитопения, левкопения	Панцитопения, неутропения, агранулоцитоза	
<u>Нарушения на имунната система</u>				Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), свръхчувствително ст (включително ангиоедем и анафилактикоз)	



<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		Анорексия	Намаляване на телесното тегло, увеличаване на телесното тегло	Хипонатриемия	
<u>Психични нарушения</u>		Депресия, враждебност/ агресивност, безпокойство, безсъние, нервност/ раздразнителност	Опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично нарушение, необичайно поведение, халюцинации, гняв, обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност/ промени в настроението, ажитация	Самоубийство, личностни нарушения, абнормално мислене, делириум	Обсесивно-компулсивно разстройство**
<u>Нарушения на нервната система</u>	Сънливост, главоболие	Конвулсии, нарушения на равновесието, замаяност, летаргия, тремор	Амнезия, нарушения на паметта, нарушения на координацията/ атаксия, парестезии, нарушение на вниманието	Хореоатоза, дискинезия, хиперкинезия, нарушение на походката, енцефалопатия, влошаване на пристъпите, невролептичен малигнен синдром*	
<u>Нарушения на очите</u>			Диплопия, замъглено зрение		
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		Световъртеж			
<u>Сърдечни нарушения</u>				Удължен QT-интервал в електрокардиограмата	
<u>Респираторни, гръдни и медиастенални нарушения</u>		Кашлица			
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		Болки в корема, диария, диспепсия, гадене, повръщане		Панкреатит	



<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			Абнормни резултати при изследвания на функцията на черния дроб	Чернодробна недостатъчност, хепатит	
<u>Нарушения на бъбреците и локочните пътища</u>				Остра бъбречна недостатъчност	
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		Обрив	Алоpecia, екзема, пруритус	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе	
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			Мускулна слабост, миалгия	Рабдомиолиза и повишена креатинин фосфокиназа в кръвта*	
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		Астения/умора			
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенция</u>			Нараняване		

* Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение с пациентите от неяпонски произход.

** По време на постмаркетинговото наблюдение са установени много редки случаи на развитие на обесивно-компулсивни разстройства (ОКР) при пациенти със съпътстваща анамнеза за ОКР или психиатрични разстройства.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Рискът от анорексия е по-висок, когато леветирацетам се прилага едновременно с топирамат. При няколко случая на алоpecia е наблюдавано възстановяване след преустановяване на приема на леветирацетам.

При някои от случаите на панцитопения е установено потискане на костния мозък.

Случаи на енцефалопатия обикновено настъпват в началото на лечението (няколко дни до няколко месеца) и са обратими след спиране на лечението.

Педиатрична популация



В проучвания на пациенти на възраст между 1 месец и 4 години са включени общо 190 пациенти, лекувани с леветирацетам при плацебо-контролирани и открити разширени проучвания. Шестдесет (60) от тези пациенти са лекувани с леветирацетам при плацебо-контролирани проучвания. При пациентите на възраст 4-6 години, общо 645 пациента са третирани с леветирацетам при плацебо-контролирани и открити разширени проучвания. 233 от тях са лекувани с леветирацетам при плацебо-контролирани проучвания. Данните са допълнени с от пост-маркетинговия опит от приложението на леветирацетам и при двете групи на детска възраст.

Освен това, 101 кърмачета на възраст под 12 месеца са били включени в постмаркетингово проучване за безопасност. Не са идентифицирани нови съображения за безопасност за леветирацетам при деца с епилепсия на възраст под 12 месеца.

Профилът на нежеланите лекарствени реакции на леветирацетам е в общи линии сходен между различните възрастови групи и одобрените показания за лечение на епилепсия. Данните за безопасност при педиатричните пациенти при плацебо-контролирани клинични проучвания са сходни с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психични нежелани лекарствени реакции, които били по-чести при децата отколкото при възрастните. При деца и юноши на възраст между 4 и 16 години се съобщава по-често за повръщане (много често, 11,2%), ажитация (често, 3,4%), промени в настроението (често, 2,1%), лесна раздразнителност (често, 1,7%), агресивност (често, 8,2%), ненормално поведение (често, 5,6%) и летаргия (често, 3,9%) в сравнение с другите възрастови групи или общия профил на безопасност. При новородени и деца на възраст между 1 месец и 4 години, по-често се съобщава за в сравнение с другите възрастови групи или общия профил на безопасност били отбелязани раздразнителност (много често, 11,7%) и нарушения на координацията (често, 3,3%) в сравнение с другите възрастови групи или общия профил на безопасност.

При двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн са преценени когнитивните и невропсихологични ефекти на леветирацетам при деца от 4 до 16 годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лош) от плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на Leiter-R внимание и памет, комбиниран резултат за изследване на паметта в определената в протокола популация. Резултатите, свързани с поведенческата и емоционална функция показват влошаване при лекуваните с леветирацетам пациенти по отношение на агресивното поведение, измерено по стандартен и систематизиран метод чрез използване на валидиран способ (CBCL-Achenbach въпросник за детско поведение).

Въпреки това, пациентите приемали леветирацетам по време на дългосрочно, открито проследяващо проучване, не са показали общо влошаване на тяхното поведение и емоционална функция; по-точно, при показателите за агресивно поведение няма влошаване спрямо изходните стойности.

Съобщаване на подозирани лекарствени реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

При предозиране с леветирацетам са наблюдавани сънливост, ажитираност, агресия, патиснато съзнание, потискане на дишането и кома.



Мерки при предозирание

След остро предозирание е необходимо изпразване на стомаха чрез стомашна промивка или предизвикване на повръщане.

Няма специфичен антидот на леветирацетам. Лечението при предозирание е симптоматично и може да включва хемодиализа. Ефектът на отстраняване посредством хемодиализа е 60% за леветирацетам и 74% за първичния метаболит.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици
АТС код: N03AX14.

Активното вещество леветирацетам е пиролидоново производно (S-енантиомер на α -етил-2-оксо-1-пиролидин ацетамид), химически без връзка със съществуващите антиепилептични средства.

Механизъм на действие

Механизмът на действие на леветирацетам все още не е напълно изяснен. Проведените *in vitro* и *in vivo* опити 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. Освен това, той частично намалява редукцията в потока в GABA- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и β -карболини. Освен това, в *in vitro* проучвания, леветирацетам демонстрира свързване със специфично място в мозъчната тъкан на гризачи. Това място на свързване е намиращият се в синаптичните везикули протеин 2A, за който се счита, че участва във везикулната фузия и невротрансмитерната екзоцитоза. Леветирацетам и неговите аналози показват изявен афинитет за свързване с намиращия се в синаптичните везикули протеин 2A, което от своя страна съответства на тяхното действие срещу пристъпите в аудиогенни модели на епилепсия при мишки. Тези резултати предполагат, че взаимодействието между леветирацетам и намиращият се в синаптичните везикули протеин 2A подпомага антиепилептичния механизъм на действие на лекарствения продукт.

Фармакодинамични ефекти

Леветирацетам предпазва от парциални и първично генерализирани пристъпи при широк кръг животински модели, без да има про-конвулсивен ефект. Първичният метаболит е неактивен.

При хора, активността по отношение както на парциалните, така и на генерализираните епилептични състояния (епилептиформени разряди/фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия фармакологичен спектър на леветирацетам.

Клинична ефикасност и безопасност

Допълващо лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и новородени над 1-месечна възраст с епилепсия.

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1000 mg, 2000 mg и 3000 mg/ден, прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. В обобщен анализ, процентът на пациентите достигнали 50% или по-голямо намаление спрямо изходното ниво на честотата на парциалните



пристъпи за седмица при постоянна доза (12/14 седмици) е 27,7%, 31,6% и 41,3% при пациентите приемащи 1000 mg, 2000 mg или 3000 mg леветирацетам и съответно 12,6% за пациентите, приемащи плацебо.

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (от 4 до 16 годишна възраст), ефикасността на леветирацетам е доказана в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 198 пациенти и с продължителност на лечението 14 седмици. В това проучване пациентите са получавали леветирацетам във фиксирана доза от 60 mg/kg/ден (прием два пъти на ден). 44,6% от пациентите, приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите, приемащи плацебо са имали 50% или по-голямо намаляване, спрямо изходното ниво, на честотата на парциалните пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 11,4% от пациентите не са получавали пристъпи в продължение на поне 6 месеца и 7,2% за поне една година.

При педиатрични пациенти (от 1-месечна до под 4-годишна възраст) ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 116 пациенти и с продължителност на лечението 5 дни. В това проучване, на пациентите е предписана дневна доза от 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg или 50 mg/kg дневно перорален разтвор в зависимост от тяхната възраст и схемата на титриране. В това проучване е използвана доза от 20 mg/kg дневно, титрирана до 40 mg/kg дневно при новородени от един месец до малко от 6 месеца и доза от 25 mg/kg дневно, титрирана до 50 mg/kg дневно при новородени и деца на възраст от 6 месеца до 4 години. Общата дневна доза е прилагана два пъти дневно. Първоначалната оценка на ефективността е нивото на отговор (процентът пациенти с $\geq 50\%$ намаление спрямо изходното ниво на средната дневна честота на парциалните пристъпи), определено от заслепен централен четец чрез 48-часово видео ЕЕГ наблюдение. Анализът на ефикасността обхваща 109 пациента, които са имали поне 24-часово видео ЕЕГ наблюдение през двата периода – на изходното ниво и на оценката. Като показали отговор се считат 43,6% от пациентите, лекувани с леветирацетам и 19,6% от пациентите, приемали плацебо. Резултатите отговарят на съответната възрастова група. При продължително дългосрочно лечение 8,6% от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,8% поне за 1 година.

В плацебоконтролирани клинични проучвания са включени 35 кърмачета с парциални пристъпи, на възраст под 1 година, от които само 13 са били на възраст < 6 месеца.

Монотерапия при лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация при пациенти над 16-годишна възраст с новодиагностицирана епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам като монотерапия е установена в двойно-сляпо, паралелно групово, неинфериорно сравнение с карбамазепин с контролирано освобождаване (CR) при 576 пациента на 16-годишна възраст или по-възрастни с новодиагностицирана или наскоро диагностицирана епилепсия. Единственото условие е било пациентите да бъдат с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани тонично-клонични пристъпи. Пациентите са определени на случаен принцип да приемат карбамазепин CR 400-1200 mg/ден или леветирацетам 1000-3000 mg/ден, като продължителността на лечението е била до 121 седмици в зависимост от отговора.

При 73,0% от пациентите, приемащи леветирацетам и при 72,8% от пациентите, приемащи карбамазепин е установено отсъствие на пристъпи в продължение на 6 месеца, а установената абсолютна разлика между терапиите е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите не са получавали пристъпи в продължение на 12 месеца (56,6% и 58% от пациентите, приемали съответно леветирацетам и карбамазепин CR).

В проучване, отразяващо клиничната практика, съпътстващата антиепилептична терапия е могла да бъде прекъсната при ограничен брой пациенти, които са се повлияли от допълнителна терапия с леветирацетам (36 възрастни пациенти от 69).



Допълващо лечение на миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е установена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 16 седмици при пациенти на 12-годишна възраст или по-възрастни, страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с миоклонични пристъпи от различни синдроми. Повечето пациенти са били с ювенилна миоклонична епилепсия.

В това проучване дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден, разделена на 2 приема. 58,3% от пациентите, приемащи леветирацетам и 23,3% от пациентите на плацебо са имали поне 50% намаление на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6% от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи в продължение на поне 6 месеца и 21,0% за поне една година.

Допълващо лечение на първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

Ефикасността на леветирацетам е доказана в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 24 седмици включващо възрастни, юноши и ограничен брой деца, страдащи от идиопатична генерализирана епилепсия с първично генерализирани тонично-клонични (ПГТК) пристъпи от различни синдроми (ювенилна миоклонична епилепсия, ювенилна абсанс епилепсия, детска абсанс епилепсия или епилепсия с Grand Mal пристъпи при събуждане). В това проучване, дозата на леветирацетам е била 3 000 mg/ден при възрастни или 60 mg/kg/ден при деца, приемани като 2 отделни дози.

При 72,2% от пациентите, приемащи леветирацетам и 45,2% от пациентите, взимали плацебо е установено намаление на честотата на ПГТК пристъпи за седмица с 50% и повече. При продължително дългосрочно лечение 47,4% от пациентите не са получавали тонично-клонични пристъпи в продължение на поне 6 месеца и 31,5% най-малко за 1 година.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Поради пълната линейна абсорбция, плазмените нива могат да бъдат предвидени в зависимост от оралната доза леветирацетам, изразени в mg/kg телесно тегло. По тази причина не е необходимо проследяване на плазмените нива на леветирацетам.

При възрастни и деца е установена значима взаимовръзка между слюнчената и плазмената концентрация (съотношението 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 близо 100%.

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

Пиковите плазмени концентрации (C_{max}) са обичайно 31 µg/ml и 43 µg/ml съответно след еднократна доза 1 000 mg и многократно доза 1 000 mg два пъти дневно.



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

Разпределение

Няма данни за тъканното разпределение при хора.

Нито леветирацетам, нито неговият първичен метаболит се свързват в значителна степен с плазмените протеини (<10%).

Обемът 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 екстензивно. Главният път на метаболизъм (24% от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит, *сб* L057, не участват изоформите на чернодробния цитохром P450. Хидролизата на ацетамидната група е установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *сб* L057 е фармакологично неактивен.

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

Не е установена вътрешна конверсия на енантиомерите *in vivo*, както на леветирацетам, така и на неговия първичен метаболит.

In vitro, леветирацетам и неговият първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс при хората – цитохром P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкоронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкоронирането на валпроевата киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб ефект или не повлиява CYP 1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцира CYP2B6 и CYP3A4. Данните *in vitro* и *in vivo* данните за взаимодействие с пероралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значително индуциране на ензими. По тази причина, е малко вероятно взаимодействие на леветирацетам с други вещества.

Елиминиране

Плазменният полуживот при възрастни е 7 ± 1 часа и не варира в зависимост от дозата, начина на приложение или многократния прием. Средният общ телесен клирънс е 0,96 ml/min/kg.

Основният път на екскреция е чрез урината за средно 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 уринна екскреция на леветирацетам и неговия първичен метаболит е съответно 66% и 24% от дозата през първите 48 часа.

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

Отделянето на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 14 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).



Бъбречно увреждане

Реалният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. По тази причина се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на леветирацетам на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност с анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период. По време на обичайна четиричасова диализна процедура фракционно се отделят 51% от приетия леветирацетам.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане не се наблюдава значителна промяна в клирънса на леветирацетам. При повечето пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, клирънсът на леветирацетам е намален с повече от 50% поради съпътстващо бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Деца (от 4 до 12 години)

След прием на еднократна доза (20 mg/kg) от деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е 6,0 часа. Реалният коригиран спрямо телесното тегло клирънс е приблизително с 30% по-висок от този на възрастни с епилепсия.

След многократно перорално приложение (20 до 60 mg/kg/ден) 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. Полуживотът е около 5 часа. Реалният телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

Новородени и деца (от 1 месец до 4 години)

След прилагането на еднократна доза (20 mg/kg) от 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 полуживотът е по-кратък (5,3 часа) в сравнение с този при възрастни (7,2 часа), а реалният телесен клирънс е по-ускорен (1,5 ml/min/kg) в сравнение с този при възрастни (0,96 ml/min/kg).

В популационния фармакокинетичен анализ, проведен при пациенти от 1-месечна до 16-годишна възраст, телесното тегло е значимо свързано с реалния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаване на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също оказва влияние върху двата параметъра. Този ефект е изразен при новородените и намалява с увеличаване на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В двата популационни фармакокинетични анализа е отбелязано около 20% нарастване на реалния телесен клирънс на леветирацетам при съвместно прилагане с ензим-индуциращите антиепилептични лекарства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал.



Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани при клиничните проучвания, но са установени при плъхове и в по-малка степен при мишки, при нива подобни на тези, прилагани при хора и с възможна връзка с клиничната употреба, са чернодробни промени, показващи адаптивния отговор като нарастване на теглото и центрилобуларна хипертрофия, мастна инфилтрация и повишаване на чернодробните ензими в плазмата.

Не са наблюдавани нежелани реакции по отношение на мъжкия и женския фертилитет или репродукционната способност при плъхове в дози до 1 800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на 1 mg/m² или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-фетални развойни (ЕФР) проучвания при плъхове с 400, 1200 и 3 600 mg/kg/ден. При 3 600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо намаление на теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на малформациите. Липсват ефекти върху смъртността на ембрионите и повишение на честотата на малформациите. НННР (Нивото на ненаблюдавани нежелани реакции) при бременни женски плъхове е било 3 600 mg/kg/ден (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора – МПДХ- на mg/m² база) и 1 200 mg/kg/ден при зародишите.

Проведени са четири ембрио-фетални развойни проучвания при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. НННР е било <200 mg/kg/ ден при майката и 200/mg/kg/ ден при плода (равно на МПДХ на mg/m² база).

Пери- и постнатално развойно проучване е проведено при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ ден. НННР е ≥1 800 mg/kg/ ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m² база).

Неонаталните и ювенилни проучвания при плъхове и кучета не показват нежелани реакции по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1 800 mg/kg/ дневно (x 6-17 МПДХ на mg/m² база).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Левебон 500 mg, филмирани таблетки

Сърцевина:

Царевично нишесте

Повидон К 30

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен.

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол – частично хидролизиран

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Талк (E553b)

Железен оксид жълт (E172)

Левебон 1000 mg, филмирани таблетки

Сърцевина:

Царевично нишесте

Повидон К 30



Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен.

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол – частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк (E553b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

60 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Левебон 500 mg филмирани таблетки

Алуминиеви/PVC блистери, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Алуминиеви/PVC/PVdC блистери, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

HDPE бутилки, съдържаща 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Левебон 1000 mg филмирани таблетки

Алуминиеви/PVC блистери, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Алуминиеви/PVC/PVdC блистери, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

HDPE бутилки, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се унищожават в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20120297; 20120298

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

Дата на първо разрешаване: 12.06.2012
Дата на последно подновяване: 22.03.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2025

