CLONIC

Film Coated Tablets & Syrup

Reva Pharma

Composition:

Tablets: Each Clonic (250-500-1000) Film Coated Tablet contains: Levetiracetam (250-500-1000) mg.

Syrup: Each 5 ml Clonic Syrup contains: Levetiracetam 500 mg.

Mechanism of Action:

The precise mechanism by which Levetiracetam exerts its antiepileptic effect is unknown. In vitro studies show that Levetiracetam affects intraneuronal Ca^{2+} levels by partial inhibition of N-type Ca^{2+} currents and by reducing the release of Ca^{2+} from intraneuronal stores. In addition, it partially reverses the reductions in GABA- and glycine-gated currents induced by zinc and β-carbolines. Furthermore, the interaction between Levetiracetam and the synaptic vesicle protein 2A seems to contribute to the drug's antiepileptic mechanism of action.

Pharmacokinetics:

Absorption of Levetiracetam is rapid, with peak plasma concentrations occurring in about an hour following oral administration in fasted subjects. The oral bioavailability of Levetiracetam tablets is 100% and the tablets and oral solution are bioequivalent in rate and extent of absorption. Food does not affect the extent of absorption of Levetiracetam. Steady state is achieved after 2 days of multiple twice-daily dosing. Levetiracetam and its major metabolite are less than 10% bound to plasma proteins. Levetiracetam plasma half-life in adults is about 7 hours. Levetiracetam is not extensively metabolized in humans. The major metabolic pathway is the enzymatic hydrolysis of the acetamide group, which produces inactive metabolite. About 66% of the administered dose is excreted unchanged by renal excretion.

Indications:

Clonic is indicated for the treatment of partial-onset seizures in patients 1 month of age and older.

Clonic is indicated as adjunctive therapy in the treatment of:

- Myoclonic seizures in patients 12 years of age and older with juvenile myoclonic epilepsy.
- Primary generalized tonic-clonic seizures in patients 6 years of age and older with idiopathic generalized epilepsy.

Contraindications:

Hypersensitivity to the active substance or other pyrrolidone derivatives or to any of the excipients.

Warnings & Precautions:

- It may be necessary to adjust the dose in patients with renal impairment.
- Behavioral abnormalities including psychotic symptoms, suicidal ideation, irritability, and aggressive behavior have been observed; Patients should be monitored for psychiatric signs and symptoms.
- Suicidal Behavior and Ideation: Monitor patients for new or worsening depression, suicidal thoughts/behavior, and/or unusual changes in mood or behavior.
- If Levetiracetam must be discontinued, it is recommended that it be discontinued (withdrawn) gradually.

Pregnancy & Lactation:

Pregnancy: Alarge amount of post-marketing data on pregnant women exposed to Levetiracetam monotherapy do not suggest an increase in the risk for major congenital malformations. Levetiracetam can be used during pregnancy, if after careful assessment it is considered clinically needed. In such case, the lowest effective dose is recommended. Physiological changes during pregnancy may affect Levetiracetam concentration.

Lactation: Levetiracetam is excreted in mother milk. Therefore, breast-feeding is not recommended.

Driving & Using Machines:

Levetiracetam has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. Therefore, caution is recommended in those patients when performing skilled tasks,e.g. driving vehicles or operating machinery.

Drug Interactions:

- Concomitant use of Levetiracetam and methotrexate has been reported to reduce methotrexate clearance, resulting in an increase/prolonged of methotrexate blood concentrations to potentially toxic levels.
- Laxatives: Macrogol should not be taken orally for one hour before and for one hour after taking Levetiracetam.

Side Effects:

Most common adverse reactions (incidence ≥ 5% than placebo) include:

Adult patients: Somnolence, asthenia, infection and dizziness.

Pediatric patients: Fatigue, aggression, nasal congestion, decreased appetite, and irritability.

Dosage & Administrations:

- Use Clonic syrup for pediatric patients with body weight ≤ 20 kg.
- For pediatric patients, use weight-based dosing for the syrup with a calibrated measuring device (not a teaspoon or tablespoon).

Partial-Onset Seizures (monotherapy or adjunctive therapy):

- From 1 Month to < 6 Months: 7 mg/kg twice daily; increase by 7 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 21 mg/kg twice daily.
- From 6 Months to < 4 Years: 10 mg/kg twice daily; increase by 10 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 25 mg/kg twice daily.
- From 4 Years to < 16 Years: 10 mg/kg twice daily; increase by 10 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 30 mg/kg twice daily.
- Adults 16 Years and Older: 500 mg twice daily; increase by 500 mg twice daily every 2 weeks to a recommended dose of 1500 mg twice daily.

Myoclonic Seizures in Adults and Pediatric Patients 12 Years and Older: 500 mg twice daily; increase by 500 mg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 1500 mg twice daily.

Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures:

- From 6 Years to < 16 Years: 10 mg/kg twice daily, increase in increments of 10 mg/kg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 30 mg/kg twice daily.
- Adults 16 Years and Older: 500 mg twice daily, increase by 500 mg twice daily every 2 weeks to recommended dose of 1500 mg twice daily.

Adult Patients with Impaired Renal Function:

Dose adjustment is recommended, based on the patient's estimated creatinine clearance.

Dosing Adjustment Regimen for Adult Patients with Renal Impairment:

Creatinine clearance (ml/min/1.73m²)	Dosage regimen
≥ 80	500 - 1500 mg twice daily.
50-79	500 - 1000 mg twice daily.
30-49	250 - 750 mg twice daily.
< 30	250 - 500 mg twice daily.
End stage renal disease patients undergoing dialysis [1]	500 - 1000 mg once daily [1].

[1] Following dialysis, a 250 to 500 mg supplemental dose is recommended.

Overdose:

Symptoms: Somnolence, agitation, aggression, depressed level of consciousness, respiratory depression and coma were observed with Levetiracetam overdoses.

Treatment: After an acute overdose, the stomach may be emptied by gastric lavage or by induction of emesis. There is no specific antidote for Levetiracetam. Treatment of an overdose will be symptomatic and may include haemodialysis.

Storage:

Keep out of reach of children. Store below 30˚C.

Packaging:

Tablets:

Each Clonic (250-500) Carton Box contains 20 Film Coated Tablets in two blister strips.

Each Clonic 1000 Carton Box contains 10 Film Coated Tablets in a blister strip.

Syrup:

Each Clonic Syrup Carton Box contains Amber Glass Bottle of 100 ml.

-A medicament is a product which affects your health, and it's consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strikly the doctors prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.
- The doctor and the pharmacist experts in medicine, it's benefits and risks.
-Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
KEEP THE MEDICAMENTS OUT OF REACH of CHILDREN
Council of Arab Health Ministers& Union of Arab Pharmacists

p09566 / R02

Reva Pharma for Pharmaceutical Industries - Idlib - Syria

كلونيك

مضغوطات ملبسة بالفيلم & شراب

ريفا فارما

التركيب:

المضغوطات: كل مضغوطة كلونيك (٢٥٠-٥٠٠-١٠٠٠) ملبسة بالفيلم تحتوي على: ليفيتيراسيتام (٢٥٠-٥٠٠-١٠٠٠) ملغ.

الشراب: كل ٥ مل كلونيك شراب تحتوي على: ليفيتيراسيتام ٥٠٠ ملغ.

آلية التأثير:

إن الآلية الدقيقة التي يمارس بها ليفيتيراسيتام تأثيره المضاد للصرع غير معروفة. أظهرت الدراسات في المختبر أن ليفيتيراسيتام يؤثر على مستويات شوارد الكالسيوم داخل الخلايا العصبية عن طريق التثبيط الجزئي لقنوات الكالسيوم من نمط N وتقليل إطلاق شوارد الكالسيوم من مخازنه داخل الخلايا العصبية. بالإضافة إلى ذلك، فإنه يعكس جزئياً الانخفاض في التيارات المعتمد على بوابات نواقل GABA والغليسين، والتي يسببها كل من الزنك وبيتا- كاربولين. علاوةً على ذلك، يبدو أن التفاعل بين ليفيتيراسيتام وبروتين الحويصلة المشبكية 2A يساهم في آلية عمل الدواء المضادة للصرع.

الحرائك الدوائية:

يتم امتصاص ليفيتيراسيتام بسرعة، حيث يصل إلى ذروة التراكيز البلازمية خلال ساعة بعد تناوله عن طريق الفم وذلك في حالات الصيام. التوافر الحيوي عن طريق الفم لمضغوطات ليفيتيراسيتام هو ١٠٠٪، إن كل من المضغوطات والمحلول الفموي متكافئان حيوياً في معدل ومدى الامتصاص. لا يؤثر الطعام على مدى امتصاص ليفيتيراسيتام. تتحقق حالة الثبات بعد يومين من تناوله كجرعات متعددة مرتين يومياً. يرتبط ليفيتيراسيتام ومستقلبه الرئيسي ببروتينات البلازما بنسبة أقل من ١٠٪. يبلغ العمر النصفي لليفيتيراسيتام في البلازما عند البالغين حوالي ٧ ساعات. لا يخضع ليفيتيراسيتام للاستقلاب على نطاق واسع لدى البشر. المسار الاستقلابي الرئيسي هو الحلمهة الأنزيمية لمجموعة الأسيتاميد، والتي ينتج عنها مستقلبات غير فعالة. يتم إطراح حوالي ٦٦٪ من الجرعة المعطاة دون تغيير عن طريق الإطراح الكلوي.

الاستطبابات:

يستخدم كلونيك لعلاج النوبات الجزئية في المرضى من عمر شهر واحد وما فوق. يستطب كلونيك كعلاج مساعد في علاج:

- النوبات الرمعية العضلية لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم ١٢ سنة وما فوق والمصابين بالصرع الرمعي العضلي.
- النوبات التوترية الرمعية الأولية المعممة في المرضى الذين تبلغ أعمارهم ٦ سنوات فما فوق والذين يعانون من الصرع المعمم مجهول السبب.

مضادات الاستطباب:

فرط الحساسية للمادة الفعالة أو مشتقات البيروليدون الأخرى أو لأي من السواغات.

التحذيرات والاحتياطات:

- قد يكون من الضروري تعديل الجرعة لدى مرضى القصور الكلوي.
- لوحظ حدوث تشوهات سلوكية بما في ذلك الأعراض الذهانية والتفكير في الانتحار والتهيج والسلوك العدواني. ينبغي مراقبة المرضى لملاحظة العلامات والأعراض النفسية.
- السلوك والأفكار الانتحارية: ينبغي مراقبة المرضى للكشف عن حدوث الاكتئاب أو اي تفاقم فيه، والأفكار/السلوك الانتحاري، و/أو التغيرات غير العادية في المزاج أو السلوك.
- إذا كان لابد من إيقاف ليفيتيراسيتام، فمن المستحسن أن يتم إيقافه (سحبه) بشكل تدريجي.

الحمل والإرضاع:

الحمل: لا تدل الكمية الكبيرة من بيانات ما بعد التسويق التي تم الحصول عليها من النساء الحوامل اللواتي خضعن للعلاج الأحادي بـ ليفيتيراسيتام إلى زيادة في مخاطر التشوهات الخلقية الرئيسية. يمكن استخدام الليفيتيراسيتام أثناء الحمل، إذا تم اعتباره ضرورياً سريرياً بعد التقييم الدقيق. في مثل هذه الحالة، يوصى بأقل جرعة فعالة. قد تؤثر التغيرات الفيزيولوجية أثناء الحمل على تركيز ليفيتيراسيتام.

الإرضاع: يفرز الليفيتيراسيتام في حليب الثدي. لذلك، لا ينصح بالرضاعة الطبيعية.

القيادة واستخدام الآلات:

يمتلك الليفيتيراسيتام تأثيراً طفيفاً أو متوسطاً على القدرة على القيادة واستخدام الآلات. لذلك، يوصى بالحذر لدى هؤلاء المرضى عند أداء مهام تتطلب مهارة، على سبيل المثال قيادة المركبات أو تشغيل الآلات.

التداخلات الدوائية:

- تم الإبلاغ أن الاستخدام المتزامن لليفيتيراسيتام والميثوتريكسات يقلل من تصفية الميثوتريكسات، مما يؤدي إلى زيادة / إطالة تركيز الميثوتريكسات في الدم إلى مستويات قد تكون سامة.
- الملينات: لا ينبغي أن يؤخذ الماكروغول عن طريق الفم لمدة ساعة واحدة قبل تناول ليفيتيراسيتام ولمدة ساعة بعده.

التأثيرات الجانبية:

تشمل التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً (تحدث بنسبة ≤ ٥٪ من العلاج الوهمي) ما يلي:

- المرضى البالغون: نعاس، وهن، وعدوى ودوخة.
- المرضى الأطفال: الإرهاق، العدوانية، احتقان الأنف، قلة الشهية، التهيج.

الجرعة والاستعمال:

- يستعمل كلونيك شراب للمرضى الأطفال الذين تقل أوزانهم أو تساوي ٢٠ كغ.
- بالنسبة للمرضى الأطفال، يجب استخدم الجرعات المعتمدة على الوزن للشراب باستخدام جهاز قياس معاير (وليس ملعقة شاي أو ملعقة كبيرة).

نوبات الصرع الجزئية (العلاج الأحادي أو العلاج المساعد):

- من شهر إلى أقل من ٦ أشهر: ٧ ملغ / كغ مرتين يومياً؛ تُزاد الجرعة بمقدار ٧ ملغ/ كغ مرتين يومياً كل أسبوعين حتى الوصول إلى الجرعة الموصى بها ٢١ ملغ/ كغ مرتين يومياً.
- من ٦ أشهر إلى أقل من ٤ سنوات: ١٠ ملغ/ كغ مرتين يومياً؛ تُزاد الجرعة بمقدار ١٠ ملغ/ كغ مرتين يومياً كل أسبوعين حتى الوصول إلى الجرعة الموصى بها ٢٥ ملغ/ كغ مرتين يومياً.
- من ٤ سنوات إلى أقل من ١٦ سنة: ١٠ ملغ/ كغ مرتين يومياً؛ تزداد بمقدار ١٠ ملغ/ كغ مرتين يومياً كل أسبوعين حتى الوصول إلى الجرعة الموصى بها ٣٠ ملغ/ كغ مرتين يومياً.
- البالغون بعمر ١٦ سنة وما فوق: ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً؛ تزداد بمقدار ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً كل أسبوعين حتى الوصول إلى الجرعة الموصى بها ١٥٠٠ ملغ مرتين يومياً.

نوبات الرمع العضلي عند المرضى البالغين والأطفال بعمر ١٢ سنة وما فوق:

٥٠٠ ملغ مرتين يومياً تزداد بمقدار ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً كل أسبوعين حتى الوصول إلى الجرعة الموصى بها ١٥٠٠ ملغ مرتين يومياً.

نوبات التوتر الرمعية المعممة الأولية:

- من ٦ سنوات إلى أقل من ١٦ سنة: ١٠ ملغ/ كغ مرتين يومياً، وتزاد بمقدار ١٠ ملغ/ كغ مرتين يومياً كل أسبوعين حتى الوصول الى الجرعة الموصى بها ٣٠ ملغ/ كغ مرتين يومياً.
- البالغين بعمر ١٦ سنة فما فوق: ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً، تزداد بمقدار ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً كل أسبوعين حتى الوصول إلى الجرعة الموصى بها ١٥٠٠ ملغ مرتين يومياً.

المرضى البالغين الذين يعانون من ضعف وظائف الكلى:

يوصى بتعديل الجرعة بناءً على تصفية الكرياتينين المقدرة لكل مريض.

نظام تعديل الجرعات للمرضى البالغين المصابين بقصور كلوي:

معدل تصفية الكرياتينين (مل/دقيقة/ ١,٧٣ م٢)	نظام الجرعة
≤ ٨٠	٥٠٠ - ١٥٠٠ ملغ مرتين يومياً.
٥٠-٧٩	٥٠٠ -١٠٠٠ ملغ مرتين يومياً.
٣٠-٤٩	٢٥٠ - ٧٥٠ ملغ مرتين يومياً.
< ٣٠	٢٥٠ - ٥٠٠ ملغ مرتين يومياً.
مرضى الكلى في المرحلة النهائية الذين يخضعون لغسيل الكلى (١)	٥٠٠ - ١٠٠٠ ملغ مرة واحدة يومياً (١).

(١) بعد اجراء غسيل الكلى، يوصى بجرعة إضافية من ٢٥٠ -٥٠٠ ملغ.

فرط الجرعة:

الأعراض: لوحظ حدوث نعاس، هياج، عدوانية، تراجع مستوى الوعي، تثبيط الجهاز التنفسي وغيبوبة لوحظت عند تناول جرعات زائدة من الليفيتيراسيتام.

العلاج: بعد جرعة زائدة بصورة حادة، يمكن إفراغ المعدة عن طريق غسيل المعدة أو عن طريق تحريض التقيؤ. لا يوجد ترياق محدد لليفيتيراسيتام. إن معالجة الجرعة الزائدة هي معالجة عرضية وقد تشمل إجراء غسيل الكلى.

شروط الحفظ:

يحفظ بعيداً عن متناول أيدي الأطفال. يحفظ في درجة حرارة أقل من ٣٠ °م.

التعبئة:

المضغوطات:

كل عبوة كرتونية كلونيك (٢٥٠-٥٠٠) تحتوي على ٢٠ مضغوطة ملبسة بالفيلم ضمن شريطين بليستر.

كل عبوة كرتونية كلونيك ١٠٠٠ تحتوي على ١٠ مضغوطات ملبسة بالفيلم ضمن شريط بليستر.

الشراب:

كل عبوة كرتونية كلونيك شراب تحتوي على عبوة زجاجية عاتمة سعة ١٠٠ مل.

p00956 / R02

الدواء مستحضر يؤثر على صحتك وسلامتك خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر
اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المخصص من طبيبك وتعليمات الصيدلي
الذي صرفها لك. فالطبيب والصيدلي هما الخبيران في الدواء وينفعه وضرره.
لاتكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية.
لاتترك الأدوية بمتناول أيدي الأطفال.
مجلس وزراء الصحة العرب والاتحاد الصيدلاني العرب.

ريفا فارما للصناعات الدوائية .إ.د.ب - سوريا