

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Matever 250 mg филмирани таблетки  
Matever 500 mg филмирани таблетки  
Matever 750 mg филмирани таблетки  
Matever 1000 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Matever 250 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

### *Помощни вещества с известно действие*

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,0025 mg сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110).

### Matever 500 mg филмирани таблетки

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

### Matever 750 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

### *Помощни вещества с известно действие*

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,08 mg сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110).

### Matever 1000 mg филмирани таблетки

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

### *Помощни вещества с известно действие*

Всяка филмирана таблетка съдържа 3,8 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

### Matever 250 mg филмирани таблетки

Сини, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

### Matever 500 mg филмирани таблетки

Жълти, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

### Matever 750 mg филмирани таблетки

Розови, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

### Matever 1000 mg филмирани таблетки

Бели, продълговати двойно изпъкнали филмирани таблетки.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

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

Matever е показан за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1-месечна възраст с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.
- 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 ( $\geq 18$ 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. 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 клиничният отговор и поносимостта, дневната доза може да се увеличи до 1 500 mg два пъти дневно. Промяна в дозата, свързана с увеличаване или намаляване, може да се извършва на всеки 2 до 4 седмици с 250 mg или 500 mg два пъти дневно.

##### *Юноши (12-17 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 трябва да се спре лечението с леветирацетам, препоръчва се това да става постепенно (например при възрастни и юноши с тегло над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици; при кърмачета над 6 месеца, деца и юноши с тегло под 50 kg: намаляването на дозата не трябва да превишава 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици; при кърмачета (под 6 месеца): намаляването на дозата не трябва да надвишава 7 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици).

#### Специални популации

Старческа възраст (65 години и по-възрастни)

Препоръчва се адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция (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 прилагане на тази таблица е необходимо да се знае креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CL<sub>cr</sub>). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CL<sub>cr</sub> в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

Като CL<sub>cr</sub> се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

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

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

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Доза и честота на прилагане
Нормална функция	≥ 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50-79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30-49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти с терминална - бъбречна недостатъчност подлежащи на диализа <sup>(1)</sup>		500 до 1 000 mg веднъж дневно <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> През първия ден на лечението се препоръчва натоварваща доза от 750 mg леветирацетам

<sup>(2)</sup> 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. Препоръката се основава на проучване при възрастни пациенти с бъбречно увреждане.

CL<sub>cr</sub> в ml/min/1,73 m<sup>2</sup> е възможно да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и новородени с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

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

ks= 0,45 при новородени до 1-годишна възраст; ks= 0,55 при деца под 13 години и девойки;  
ks= 0,7 при юноши от мъжки пол.

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 <sup>2</sup> )	Доза и честота на дозиране <sup>(1)</sup>	
		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 (0,07 до 0,21 ml/kg) два пъти дневно	10 до 30 mg/kg (0,10 до 0,30 ml/kg) два пъти дневно
Лека	50-79	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) два пъти дневно	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) два пъти дневно
Умерена	30-49	3,5 до 10,5 mg/kg (0,035 до 0,105 ml/kg) два пъти дневно	5 до 15 mg/kg (0,05 до 0,15 ml/kg) два пъти дневно
Тежка	< 30	3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg) два пъти дневно	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти дневно
Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, провеждащи диализа	-	7 до 14 mg/kg (0,07 до 0,14 ml/kg) веднъж дневно <sup>(2) (4)</sup>	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) веднъж дневно <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Леветирацетам перорален разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчителната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки, както и при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки.

<sup>(2)</sup> Препоръчва се натоварваща доза от 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

<sup>(3)</sup> Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

<sup>(4)</sup> След диализа се препоръчва допълнителна доза от 3,5 до 7 mg/kg (0,035 до 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/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 стойностите на креатининовия клирънс могат да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина при креатининов клирънс < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> се препоръчва 50% намаление 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 адаптирана за употреба при кърмачета и деца на възраст под 6 години. Пероралният разтвор е предпочитаната форма за употреба при тази популация. В допълнение, наличните дозови форми на таблетките не са подходящи за начална терапия при деца с телесно тегло под 25 kg, при пациенти, които не могат да преглъщат таблетки или при приложение на дози под 250 mg. При всички горепосочени случаи трябва да се използва перорален разтвор.

### *Монотерапия*

Безопасността и ефективността на Matever 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 ( $\geq 18$  години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече.*

*Допълващо лечение при кърмачета на възраст от 6 до 23 месеца, деца (2-11 години) и юноши (12-17 години) с тегло под 5 kg*

Пероралният разтвор е предпочитана лекарствена форма за употреба при кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

При деца на и над 6 години, пероралния разтвор трябва да се използва при дози под 250 mg, при дози, които не са кратни на 250 mg, когато препоръчителната доза не може да се постигне с приемането на няколко таблетки, както и при пациенти, които не могат да погълтат таблетки.

При всички показания трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Началната доза при дете или юноша с тегло 25 kg трябва да е 250 mg два пъти дневно, като максималната доза е 750 mg два пъти дневно. Дозата при деца с тегло 50 kg или повече е същата както при възрастни.

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

*Допълнително лечение при кърмачета на възраст от 1 до 6 месеца*

При кърмачета се прилага перорален разтвор.

#### Начин на приложение

Филмирани таблетки трябва да се приемат през устата, поглъщат се с достатъчно количество течност и може да се приемат със или без храна. След перорално приложение може да се усети горчивият вкус на леветирацетам. Дневната доза се прилага като се разделя 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 б. 1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Бъбречно увреждане

Прилагането на леветирацетам при пациенти с бъбречно увреждане изисква 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 (точка 4.8).

## Самоубийство

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (включително леветирацетам) са съобщавани самоубийство, опит за самоубийство, суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти показва малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и/или суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят 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 постепенно преустановяване на лечението. Ако се вземе предвид преустановяване, 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.

### 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 прилагане при кърмачета и деца под 6-годишна възраст.

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

### Помощни вещества

Matever 250 mg, 750 mg филмирани таблетки съдържа оцветителя Е 110, който може да предизвика алергични реакции.

Matever 1000 mg филмирани таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

## **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 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 леветирацетам.

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 перорално приложен 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), блокатор на бъбречната тубулна секреция, инхибира реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам.

#### Метотрексат

Съобщено е, че съпътстващото 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 оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременното приемане с дигоксин, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

#### Слабителни

Има изолирани съобщения за намаление на ефикасността на леветирацетам, когато осмотичното слабително макрогол се прилага едновременно с перорален леветирацетам. Следователно, макрогол не трябва да се приема през устата в продължение на един час преди и един час след приема 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. Съществуват само ограничени доказателства за неврологичното развитие на деца, изложени на монотерапия с леветирацетам *in utero*. Въпреки това текущите епидемиологични проучвания (при около 100 деца) не показват повишен риск от нарушения или забавяне на неврологичното развитие.

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност, ако след внимателна оценка се счете, че е клинично необходимо. В такъв случай се препоръчва най-ниската ефективна доза. Физиологичните промени по време на бременността може 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). Затова на бременните жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

### Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова кърменето не е препоръчително. Ако обаче лечението с леветирацетам е наложително в периода на кърмене, съотношението полза/риск трябва да бъде оценено при отчитане на значението на кърменето.

### Фертилитет

Не са открити данни за влиянието върху фертилитета при проучвания върху животни (вж. точка 5.3). Няма клинични данни, потенциалния 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, 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 се препоръчва повишено внимание при пациенти, извършващи определени задачи, като шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват каквато и да е техника или машини докато не установят, че възможността им за това не се е повлияла.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. Профилът на нежеланите събития, 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 постмаркетинговият 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.

### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Съобщените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1 месец) или от постмаркетинговия опит са изброени по системно - органен клас и по честота. Нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност и честотата им е дефинирана, 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  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>СОК по MedDRA</u>	<u>Категории по честота</u>			
	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			инфекции
<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), свръхчувствителност (включително ангиоедем и анафилаксия)
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теллото, повишаване на теллото	хипонатриемия
<u>Психични нарушения</u>		депресия, враждебност/агресивност, безпокойство, безсъние, нервност/раздразнителност	опит за самоубийство, суицидна идеация психотично разстройство, необичайно поведение, халюцинации, гняв, състояние на обърканост, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, тревожност	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум
<u>Нарушения на нервната система</u>	сомнолентност, главоболие	конвулсии, нарушение на равновесието, замаяност, летаргия, тремор	амнезия, нарушение на паметта, нарушена координация / атаксия, парестезия, нарушение на вниманието	хореоатетоза, 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>		вертиго		
<u>Сърдечни нарушения</u>				Удължен QT-интервал в електрокардиограма-та
Респираторни,		кашлица		

<u>гръдни и медиастинални нарушения</u>				
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		болки в корема, диария, диспепсия, повръщане, гадене		Панкреатит
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			абнормни резултати при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност, хепатит
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, 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>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				остра бъбречна недостатъчност
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>		астения/умора		
<u>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</u>			нараняване	

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

#### Описание на избрани нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок, когато леветирацетам се прилага едновременно с топирамат. При няколко случая на алопеция се наблюдава възстановяване след преустановяване на леветирацетам. При някои от случаите на панцитопения е установено потискане на костния мозък.

Случаите на енцефалопатия обикновено се наблюдават в началото на лечението (от няколко дни до няколко месеца) и са обратими след прекратяване на лечението.

#### Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години, общо 190 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. При пациенти на възраст 4-16 години, общо 645 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с постмаркетингов опит за употреба на леветирацетам.

Освен това 101 кърмачета на възраст под 12 месеца са били с експозиция 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 реакции на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични нежелани реакции, които са по-чести при деца отколкото при възрастни. При деца и юноши на възраст от 4 до 16 години, повръщане (много чести 11,2%), възбуда (чести 3,4%), промени в настроението (чести 2,1%), емоционална нестабилност (чести 1,7%), агресия (чести 8,2%), необичайно поведение (обща 5,6%) и летаргия (обща, 3,9%) са съобщавани по-често, отколкото в другите възрастови групи или в общия профил на безопасност. При кърмачета и деца на възраст от 1 месец до под 4 години, раздразнителност (много чести 11,7%) и нарушена координация (чести 3,3%) са съобщавани по-често, отколкото при другите възрастови групи, или в общия профил на безопасност.

Двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване за безопасност при деца с неинфекциозен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологичното действие на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лоша) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на *Leiter-R* внимание и памет, комбиниран скор за изследване на паметта в определената в протокола популация. Резултатите, свързани с поведенческата и емоционална функция, са показали влошаване при лекуваните с леветирацетам пациенти по отношение на агресивно 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 продължително, отворено проследяващо проучване, не са показали общо влошаване по отношение на поведението или емоционалната функция; нещо повече, показателите за агресивно поведение не са показали влошаване спрямо изходните стойности.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, понижена степен на съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Matever.

### 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: Антиепилептични средства, други антиепилептични средства, АТС код: N03AX14.

Активното вещество леветирацетам е пиролидоново производно (S-енантиомер на  $\alpha$ -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. *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 намалява редуцията в потока в GABA- и глицин- зависимите каналчета, индуцирани от цинк и  $\beta$ -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 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 (епилептиформно освобождаване /фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия фармакологичен спектър на леветирацетам.

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При сборния анализ, процента на пациентите достигнали 50% или по-високо 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 пациенти приемащи 1 000, 2 000 или 3 000 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 получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден). 44,6% от пациентите приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите приемащи плацебо са имали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво, на честотата на парциалните пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 11,4% от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,2% за поне 1 година.

При педиатрични пациенти (от 1-месечна до 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 перорален разтвор, в зависимост от тяхната възраст. В това проучване е използвана доза от 20 mg/kg/дневно, титрирана до 40 mg/kg/дневно при кърмачета от един месец до 6 месеца и доза от 25 mg/kg/дневно, титрирана до 50 mg/kg/дневно при кърмачета и деца на възраст от 6 месеца до под 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 дневната честота на парциалните пристъпи), определена от заслепен централен четец чрез 48-часово видео ЕЕГ наблюдение. Анализът на ефикасността обхваща 109 пациенти, които са имали поне 24-часово видео ЕЕГ наблюдение през двата периода - на изходното ниво и на оценката. Пациентите, показали отговор, са 43,6% от лекуваните с леветирацетам и 19,6% от пациентите, приемащи 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% за поне 1 година. В плацебо-контролирани клинични проучвания, с експозиция са били 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 с 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. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани тонично-клонични пристъпи. Пациентите са определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400-1 200 mg/ден или леветирацетам 1 000-3 000 mg/ден, като продължителността на лечението е до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи за 6 месеца е достигната при 73,0% от пациентите приемащи леветирацетам и при 72,8% от пациентите приемащи карбамазепин, установената абсолютна разлика между терапите е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите остават без да получават пристъпи за 12 месеца (56,6% и 58,5% съответно от пациентите на леветирацетам и карбамазепин CR).

В проучване, отразяващо клиничната практика, съпътстващата антиепилептична терапия може да се прекъсне при ограничен брой пациенти, който са се повлияли от допълваща терапия с леветирацетам (36 възрастни пациента 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 с поне 50% намаление на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6% от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи за поне 6 месеца и 21,0% за поне 1 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 24 седмично двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване 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.

72,2% от пациентите приемащи леветирацетам и 45,2% от пациентите на плацебо са с 50% или по-голямо намаление на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,4% от пациентите не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 6 месеца и 31,5% не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 1 година.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Леветирацетам има висока степен на разтворимост и проникване. 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 циркадният ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

Поради пълната и линейна абсорбция, плазмените нива могат да бъдат предвидени 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 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 перорална бионаличност е близка до 100%. Пикови плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) се достигат 1,3 часа след приема. Стационарно състояние се достига 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 1 000 mg и многократно, два пъти дневно приложение на 1 000 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

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно при хора. Главният път на метаболизъм (24% от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит, *сб* L057, не участват чернодробните цитохром P<sub>450</sub> 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 хидроксилането (1,6% от дозата), а другият от отварянето на пиролидоновия пръстен (0,9% от дозата). Другите 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 неговият първичен метаболит не инхибират изоформите на главния чернодробен комплекс у хората - цитохром P<sub>450</sub> (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 и UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или никакъв ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия с пероралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на Matever с други вещества.

### Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е  $7 \pm 1$  часа и не варира в зависимост от дозата, пътя на прилагане и многократния прием. Средният общ телесен клирънс е 0,96 ml/min/kg.

Главният 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 за 0,3% от дозата.

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

Реналният 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 първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

### Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

### Бъбречно увреждане

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

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност с анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период.

По време на обичайната 4-ри часова диализна процедура фракционно се отделят 51% от 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 (4 до 12 години)*

След приемане на единична доза (20 mg/kg) от деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло 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. Полуживотът е около 5 часа. Привидният телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

### *Кърмачета 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 полуживотът е по-кратък (5,3 часа), в сравнение с това при възрастни (7,2 часа), а привидният 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 привидния телесен клирънс (клирънсът се повишава с повишаването на телесното тегло) и телесния обем на разпределение. Възрастта също влияе върху двата параметъра. Този ефект е изразен по-скоро при кърмачетата и намалява при увеличение на възрастта, като става незначителен около 4-годишна възраст.

В двата популационни фармакокинетични анализа се наблюдава около 20% нарастване на привидният телесен клирънс на леветирацетам, когато се прилага съвместно с ензим-индуциращите антиепилептични лекарства.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенен потенциал, 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 с възможна връзка с клиничната употреба, са чернодробните 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 върху мъжката и женската фертилност или репродукционната способност при плъхове в дози до 1 800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m<sup>2</sup> или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две ембрио-феталното (ЕФР) развитие при плъхове с 400, 1 200 и 3 600 mg/kg/ден. При 3 600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо

намаление в теглото на зародиша, свързано с гранично повишение на промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m<sup>2</sup> база) и 1 200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е < 200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при плода (равно на МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

Пери- и постнатално проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. NOAEL е ≥ 1800 mg/kg/ден за F0 женски и за преживяемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

Проучвания на развитието в неонатална и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1 800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

#### Оценка на риска за околната среда (ERA)

Малко вероятно е употребата на Matever, в съответствие с продуктовата информация, да доведе до нежелано въздействие върху околната среда (вж. точка 6.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Калциев хидрогенфосфат дихидрат  
Целулоза, микрокристална  
Кросповидон тип А  
Хидроксипропилцелулоза (L)

#### Филмово покритие

##### *Matever 250 mg филмирани таблетки*

Обвивка (синя), състояща се от:  
Хипромелоза (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Пропиленгликол, (E1520)  
Индигокармин алуминиев лак (E132)  
Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110)  
Хинолиново жълто, алуминиев лак (E104).

##### *Matever 500 mg филмирани таблетки*

Обвивка (жълта), състояща се от:  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Хипромелоза (E464)  
Пропиленгликол (E1520)  
Хинолиново жълто, алуминиев лак (E104).

Сорбинова киселина (E200)  
Сорбитанов моноолеат (E494)  
Титанов диоксид (E171)  
Ванилин.

#### *Matever 750 mg филмирани таблетки*

Обвивка (оранжева), състояща се от:  
Хипромелоза (E464)  
Индигокармин алуминиев лак (E132)  
Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110)  
Железен оксид червен (E172)  
Макрогол /PEG 4000  
Титанов диоксид (E171).

#### *Matever 1000 mg филмирани таблетки*

Обвивка (бяла), състояща се от:  
Хипромелоза (E464)  
Лактоза монохидрат  
Макрогол /PEG 4000  
Титанов диоксид (E171).

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

#### Matever 250 mg филмирани таблетки

Блистери от алуминий/PVC/PE/PVDC, поставени в картонени кутии, съдържащи 20, 30, 50, 60, 100 и групова опаковка, съдържаща 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.

#### Matever 500 mg филмирани таблетки

Блистери от алуминий/PVC/PE/PVDC, поставени в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 и групова опаковка, съдържаща 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.

#### Matever 750 mg филмирани таблетки

Блистери от алуминий/PVC/PE/PVDC, поставени в картонени кутии, съдържащи 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 и групова опаковка, съдържаща 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.

#### Matever 1000 mg филмирани таблетки

Блистери от алуминий/PVC/PE/PVDC, поставени в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 100 и групова опаковка съдържаща 200 (2 опаковки по 100) 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 изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.,  
153 51 Pallini  
Attiki, Гърция  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Fax: +30 210 66 66 749

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### Matever 250 mg филмирани таблетки

EU/1/11/711/001  
EU/1/11/711/002  
EU/1/11/711/003  
EU/1/11/711/004  
EU/1/11/711/005  
EU/1/11/711/006

### Matever 500 mg филмирани таблетки

EU/1/11/711/007  
EU/1/11/711/008  
EU/1/11/711/009  
EU/1/11/711/010  
EU/1/11/711/011  
EU/1/11/711/012  
EU/1/11/711/013  
EU/1/11/711/014

### Matever 750 mg филмирани таблетки

EU/1/11/711/015  
EU/1/11/711/016  
EU/1/11/711/017  
EU/1/11/711/018  
EU/1/11/711/019  
EU/1/11/711/020  
EU/1/11/711/021  
EU/1/11/711/022

### Matever 1000 mg филмирани таблетки

EU/1/11/711/023  
EU/1/11/711/024  
EU/1/11/711/025  
EU/1/11/711/026  
EU/1/11/711/027

EU/1/11/711/028  
EU/1/11/711/029

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

Дата на първо разрешаване: 03 октомври 2011 г.

Дата на последно подновяване: 29 юни 2016

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Matever 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам (*levetiracetam*).

Всеки флакон 5 ml съдържа 500 mg леветирацетам.

### Помощни вещества с известно действие

Всеки ml съдържа 3,81 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Прозрачен, безцветен концентрат

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

Matever е показан за допълващо лечение на:

- парциални пристъпи със или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца над 4-годишна възраст с епилепсия.
- миоклонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.
- първично генерализирани тонично-клонични пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия.

Matever концентрат е алтернатива за пациентите когато пероралното приложение е временно невъзможно.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Лечението с Matever може да се започне както с интравенозно, така и с перорално приложение. Преминаването от перорално към интравенозно приложение може да се извърши директно, без титриране. Общата дневна доза и честотата на приложение трябва да се поддържа.

#### *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 (12-17 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 клиничният отговор и поносимостта дневната доза може да се увеличи до 1 500 mg два пъти дневно. Промяна в дозата, свързана с увеличаване или намаляване, може да се извършва на всеки 2 до 4 седмици с 250 mg или 500 mg два пъти дневно.

*Юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg и деца на възраст 4 години 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.

## Продължителност на лечението

Няма опит от интравенозното приложение на леветирацетам за период по-продължителен от 4 дни.

## Спиране на лечението

Ако трябва да се спре лечението с леветирацетам, препоръчва се това да става постепенно (например при възрастни и юноши с тегло над 50 kg: дозата се намалява с 500 mg два пъти дневно на всеки две до четири седмици; при деца и юноши с тегло по-малко от 50 kg: намаляване на дозата не трябва превишава 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици).

## Специални популации

*Старческа възраст (65 години и по-възрастни)*

Препоръчва се адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция (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 прилагане на тази таблица е необходимо да се знае креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CL<sub>cr</sub>). При възрастни и юноши с тегло над 50 kg CL<sub>cr</sub> в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) чрез следната формула:

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

Като CL<sub>cr</sub> се адаптира спрямо телесната повърхност (BSA) както следва:

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

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

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Доза и честота на прилагане
Нормална функция	≥ 80	500 до 1 500 mg два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50 - 79	500 до 1 000 mg два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30 - 49	250 до 750 mg два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	250 до 500 mg два пъти дневно
Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност подлежащи на диализа (1)	-	500 до 1 000 mg веднъж дневно (2)

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

(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. Препоръката се основава на проучване при възрастни с бъбречни увреждания.

CL<sub>cr</sub> в ml/min/1,73 m<sup>2</sup> е възможно да се определи от изчисляването на серумния креатинин (mg/dl) за по-малки юноши, деца и кърмачета с помощта на следната формула (формула на Schwartz):

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

k<sub>s</sub>= 0,55 при деца под 13 години и девойки; k<sub>s</sub>= 0,7 при юноши от мъжки пол.

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

Група	Креатининов клирънс (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Доза и честота на дозиране
		Деца над 4 години и юноши с тегло под 50 kg
Нормална функция	≥ 80	10 до 30 mg/kg (0,10 до 0,30 ml/kg) два пъти дневно
Лека степен на нарушена функция	50-79	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) два пъти дневно
Умерена степен на нарушена функция	30-49	5 до 15 mg/kg (0,05 до 0,15 ml/kg) два пъти дневно
Тежка степен на нарушена функция	< 30	5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/kg) два пъти дневно
Пациенти с терминална бъбреч-на недостатъчност провеждащи диализа	--	10 до 20 mg/kg (0,10 до 0,20 ml/kg) веднъж дневно (1) (2)



(<sup>1</sup>) Препоръчва се натоварваща доза от 15 mg/kg (0,15 ml/kg) през първия ден на лечение с леветирацетам.

(<sup>2</sup>) След диализа се препоръчва допълнителна доза от 5 до 10 mg/kg (0,05 до 0,10 ml/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 стойностите на креатининовия клирънс могат да не дадат реална представа за бъбречната недостатъчност. По тази причина при креатининов клирънс < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> се препоръчва 50% намаление 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.

### *Монотерапия*

Безопасността и ефективността на Matever 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 ( $\geq 18$  години) и юноши (от 12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече.

*Допълващо лечение при 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. Промяната в дозата не трябва да надвишава понижаване или повишаване с повече от 10 mg/kg два пъти дневно на всеки две седмици. При всички показания трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

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

Препоръчителна дозировка при деца и юноши

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

(<sup>1</sup>) При деца с телесно тегло 25 kg или по-малко се препоръчва лечението да започне с леветирацетам 100 mg/ml перорален разтвор

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

*Допълващо лечение при кърмачета и деца под 4-годишна възраст*

Не е установена безопасността и ефикасността на Matever концентрат за инфузионен разтвор при деца под 4 години.

Наличните в момента данни са представени в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направи препоръка за дозировката.

#### Начин на приложение

Matever концентрат се прилага само интравенозно, като определената доза трябва да се разрежда в минимум 100 ml съвместим разтворител и да се приложи интравенозно като 15-минутна инфузия (вж. точка 6.6).

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Бъбречна увреждане

Прилагането на леветирацетам при пациенти с бъбречно увреждане изисква 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 (точка 4.8).

#### Самоубийство

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (включително леветирацетам) са съобщавани самоубийство, опит за самоубийство, суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти показва малък, но повишен риск от поява на суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен.

За това пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и/или суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят 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 постепенно преустановяване на лечението. Ако се вземе предвид преустановяване, 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.

### 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

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

### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 57.21 mg натрий на максимална единична доза, които са еквивалентни на 2.86 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

## **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 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 леветирацетам.

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 перорално приложен 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 реналния клирънс на първичния метаболит, но не и на леветирацетам. Въпреки това концентрацията на този метаболит остава ниска.

### Метотрексат

Съобщено е, че съпътстващото 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 оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел); ендокринните параметри (лутеинизиращ хормон и прогестерон) не се променят. Леветирацетам 2 000 mg дневно не повлиява фармакокинетиката на дигоксин и варфарин; протромбиновото време не се променя. Едновременното приемане с дигоксин, орални контрацептиви и варфарин не повлиява фармакокинетиката на леветирацетам.

#### Алкохол

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. Съществуват само ограничени доказателства за неврологичното развитие на деца, изложени на монотерапия с леветирацетам *in utero*. Въпреки това текущите епидемиологични проучвания (при около 100 деца) не показват повишен риск от нарушения или забавяне на неврологичното развитие.

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност, ако след внимателна оценка се счете, че е клинично необходимо. В такъв случай се препоръчва най-ниската ефективна

Физиологичните промени по време на бременността може 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). Затова на бременните жени трябва да се осигурят подходящи медицински грижи.

#### Кърмене

Леветирацетам се отделя в кърмата, затова кърменето не е препоръчително. Ако обаче лечението с леветирацетам е наложително в периода на кърмене, съотношението полза/риск трябва да бъде оценено при отчитане на значението на кърменето.

#### Фертилитет

Не са открити данни за влиянието върху фертилитета при проучвания върху животни (вж. точка 5.3). Няма клинични данни, потенциалния 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, 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 се препоръчва повишено внимание при пациенти, извършващи определени задачи, като шофиране или работа

с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват каквато и да е техника или машини докато не установят, че възможността им за това не се е повлияла.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. Профилът на нежеланите събития, представени по-долу, се основава на анализа на сборни плацебо-контролирани клинични изследвания 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 постмаркетинговият 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.

##### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Съобщените нежелани лекарствени реакции при клинични изпитвания (при възрастни, юноши, деца и новородени > 1 месец) или от постмаркетинговия опит са изброени по системно - органен клас и по честота. Нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност и честотата им е дефинирана, 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  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

СОК по MedDRA	Категории по честота			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
<u>Инфекции и инфестации</u>	назофарингити			инфекции
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>			тромбоцитопения, левкопения	панцитопения <sup>1)</sup> , неутропения, агранулоцитоза
<u>Нарушения на имунната система</u>				лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), свръхчувствителност (включително ангиоедем и анафилаксия)
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>		анорексия	намаляване на теллото, повишаване на теллото	хипонатриемия
<u>Психични нарушения</u>		депресия, враждебност/агресивност, безпокойство, безсъние, нервност/раздразнителност	опит за самоубийство, суицидна идеация, психотично разстройство, необичайно поведение, халюцинации, гняв, състояние на обърканост, паническа атака,	извършено самоубийство, личностни нарушения, абнормно мислене, делириум

			емоционална нестабилност/промени в настроението, тревожност	
<u>Нарушения на нервната система</u>	сомнолентност, главоболие	конвулсии, нарушение на равновесието, замаяност, летаргия, тремор	амнезия, нарушение на паметта, нарушена координация / атаксия, парестезия, нарушение на вниманието	хореоатетоза, 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>		вертиго		
<u>Сърдечни нарушения</u>				Удължен QT-интервал в електрокардиограма
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>		кашлица		
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		болки в корема, диария, диспепсия, повръщане, гадене		панкреатит
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			абнормни резултати при функционални чернодробни тестове	чернодробна недостатъчност, хепатит
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		обрив	алопеция, екзема, пруритус,	токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>			мускулна слабост, миалгия	Раβδοмиолиза и повишена креатинин фосфокиназа в кръвта*
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>				остра бъбречна недостатъчност
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на</u>		астения/умора		

<u>приложение</u>				
<u>Наранявания,</u> <u>отравяния и</u> <u>усложнения,</u> <u>възникнали в</u> <u>резултат на</u> <u>интервенции</u>			нараняване	

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

#### Описание на избрани нежелани реакции

Рискът от анорексия е по-висок, когато леветирацетам се прилага топирамат едновременно с топирамат.

При няколко случая на алоpecia се наблюдава възстановяване след преустановяване на леветирацетам. При някои от случаите на панцитопения е установено потискане на костния мозък.

Случаите на енцефалопатия обикновено се наблюдават в началото на лечението (от няколко дни до няколко месеца) и са обратими след прекратяване на лечението.

#### Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 1 месец до под 4 години, общо 190 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. Шестдесет (60) от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани проучвания. При пациенти на възраст 4-16 години, общо 645 пациенти са били лекувани с леветирацетам в плацебо-контролирани и отворени разширени проучвания. В плацебо-контролирани проучвания 233 от тези пациенти са били лекувани с леветирацетам. В тези две педиатрични възрастови групи, тези данни са допълнени с постмаркетингов опит за употреба на леветирацетам.

Освен това 101 кърмачета на възраст под 12 месеца са били с експозиция 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 реакции на леветирацетам е по принцип подобен при различните възрастови групи и в рамките на одобрените показания, свързани с епилепсията. Безопасността при педиатрични пациенти в плацебо-контролирани клинични проучвания са в съответствие с профила на безопасност на леветирацетам при възрастни, с изключение на поведенческите и психиатрични нежелани реакции, които са по-чести при деца отколкото при възрастни. При деца и юноши на възраст от 4 до 16 години, повръщане (много чести 11,2%), възбуда (чести 3,4%), промени в настроението (чести 2,1%), емоционална нестабилност (чести 1,7%), агресия (чести 8,2%), необичайно поведение (обща 5,6%) и летаргия (обща, 3,9%) са съобщавани по-често, отколкото в другите възрастови групи или в общия профил на безопасност. При кърмачета и деца на възраст от 1 месец до под 4 години, раздразнителност (много чести 11,7%) и нарушена координация (чести 3,3%) са съобщавани по-често, отколкото при другите възрастови групи, или в общия профил на безопасност.

Двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване за безопасност при деца с неинфериорен дизайн е оценило когнитивното и невропсихологичното действие на леветирацетам при деца от 4 до 16-годишна възраст с парциални пристъпи. Установено е, че леветирацетам не се различава (не е по-лоша) спрямо плацебо по отношение на промяната спрямо изходното ниво на *Leiter-R* внимание и памет - комбиниран скор за изследване на паметта в предварително определената в протокола популация. Резултатите, свързани с поведенческата и емоционална

функция, са показали влошаване при лекуваните с леветирацетам пациенти по отношение на агресивно 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 продължително, отворено проследяващо проучване, не са показали общо влошаване по отношение на поведението или емоционалната функция; нещо повече, показателите за агресивно поведение не са показали влошаване спрямо изходните стойности.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Сомнолентност, тревожност, агресия, понижена степен на съзнание, потискане на дишането и кома са били наблюдавани при предозиране на Matever.

### Мерки при предозиране

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: Антиепилептични средства, други антиепилептични средства, АТС код: N03AX14.

Активното вещество леветирацетам е пиридиново производно (S-енантиомер на  $\alpha$ -етил-2-оксо-1-пиридин ацетамид), химически без връзка със съществуващите антиепилептични средства.

### Механизъм на действие

Механизмът на действие на леветирацетам все още не е напълно изяснен. *In vitro* и *in vivo* опитите показват, че леветирацетам не променя основните характеристики на клетката, както и нормалната невротрансмисия.

*In vitro* проучванията 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 намалява редукцията в потока в GABA- и глицин-зависимите каналчета, индуцирани от цинк и  $\beta$ -карболини. Нещо повече, в *in vitro* проучванията, 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 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 (епилептиформно освобождаване /фотопароксизмален отговор) потвърждава широкия фармакологичен спектър на леветирацетам.

### Клинична ефикасност и безопасност

*Допълващо лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация при възрастни, юноши и деца над 4-годишна възраст с епилепсия.*

При възрастни, ефикасността на леветирацетам е доказана в 3 двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с 1 000 mg, 2 000 mg или 3 000 mg/ден прилагани като 2 отделни дози с продължителност на лечението до 18 седмици. При сборно-груповия анализ, процента на пациентите достигнали 50% или по-високо 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 пациенти приемащи 1 000, 2 000 или 3 000 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 получавали леветирацетам като постоянна доза от 60 mg/kg/дневно (прием два пъти на ден). 44,6% от пациентите приемащи леветирацетам и 19,6% от пациентите приемащи плацебо са достигнали 50% или по-високо намаление, спрямо изходното ниво на честотата на парциалните пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 11,4% от пациентите не са получавали пристъпи поне за 6 месеца и 7,2% за поне 1 година. В плацебоконтролирани клинични проучвания, с експозиция са били 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 с 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. Пациентите е трябвало да бъдат единствено с непредизвикани парциални пристъпи или генерализирани тонично-клонични пристъпи. Пациентите са определени по случаен начин да приемат карбамазепин CR 400 – 1 200 mg/ден или леветирацетам 1 000 – 3 000 mg/ден, като продължителността на лечението е до 121 седмици в зависимост от отговора.

Липса на пристъпи за 6 месеца е достигната при 73,0% от пациентите приемащи леветирацетам и при 72,8% от пациентите приемащи карбамазепин, установената абсолютна разлика между терапиите е 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Повече от половината от пациентите остават без да получават пристъпи за 12 месеца (56,6% и 58,5% съответно от пациентите на леветирацетам и карбамазепин CR).

В проучване, отразяващо клиничната практика, съпътстващата антиепилептична терапия може да се прекъсне при ограничен брой пациенти, който са се повлияли от допълваща терапия с леветирацетам (36 възрастни пациента 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 с поне 50% намаление на дните през седмицата с миоклонични пристъпи. При продължително дългосрочно лечение 28,6% от пациентите не са получавали миоклонични пристъпи за поне 6 месеца и 21,0% за поне 1 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 24 седмично двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване 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.

72,2% от пациентите приемащи леветирацетам и 45,2% от пациентите на плацебо са с 50% или по-голямо намаление на честотата на ПГТК пристъпи за седмица. При продължително дългосрочно лечение 47,4% от пациентите не са получавали били свободни от тонично-клонични пристъпи за поне 6 месеца и 31,5% не са получавали тонично-клонични пристъпи за поне 1 година.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетичният профил е определен след орална употреба. Единична доза от 1 500 mg леветирацетам, разтворен в 100 ml съвместим разтворител и приложен интравенозно като 15-минутна инфузия е биоеквивалентен на 1 500 mg леветирацетам след перорално приложение, приложени като 3 таблетки по 500 mg.

Изследвано е интравенозното приложение на доза от 4 000 mg разтворена в 100 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид, приложена за 15 минути и доза от 2 500 mg разтворена в 100 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид, приложена за 5 минути. Фармакокинетичният профил и профилът на безопасност не показват рискове за безопасността.

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. Времево независимия фармакокинетичен профил на леветирацетам е потвърден при 1 500 mg интравенозна инфузия, прилагана два пъти дневно за 4 дни.

Няма данни за съществена вариабилност по отношение на пола, расата и циркадният ритъм. Фармакокинетичният профил е сравним при здрави доброволци и пациенти с епилепсия.

### Възрастни и юноши

#### Разпределение

Пиковата плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) наблюдавана при 17 индивида след еднократно приложение на 1 500 mg влята за 15 минути е  $51 \pm 19$  микрограма/ml (средна аритметична стойност  $\pm$  стандартното отклонение).

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

Леветирацетам не се метаболизира екстензивно при хора. Главният път на метаболизъм (24% от дозата) е ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит, *ucb L057*, не участват чернодробните цитохром P<sub>450</sub> изоформи. Хидролизата на ацетамидната група е установена в голям брой тъкани, включително кръвни клетки. Метаболитът *ucb 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 пиролидоновия пръстен (0,9% от дозата). Другите 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 P<sub>450</sub> (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронил трансферазата (UGT1A1 AND UGT1A6) и епоксид хидроксилазната активност. В допълнение, леветирацетам не въздейства *in vitro* върху глюкуронирането на валпроева киселина.

В култури от човешки хепатоцити леветирацетам оказва слаб или е без ефект върху CYP1A2, SULT1E1 или UGT1A1. Леветирацетам умерено индуцира CYP2B6 и CYP3A4. *In vitro* данните и *in vivo* данните за взаимодействия върху оралните контрацептиви, дигоксин и варфарин показват, че *in vivo* не се очаква значимо индуциране на ензими. Затова малко вероятно е взаимодействие на Matever с други вещества.

### Елиминиране

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

Главният 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 за 0,3% от дозата.

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

Реналният клирънс на леветирацетам и *ucb 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 първичният метаболит също се отделя чрез тубулна секреция в допълнение на гломерулната филтрация.

Елиминирането на леветирацетам корелира с креатининовия клирънс.

### Хора в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст полуживотът е увеличен с около 40% (10 до 11 часа). Това е свързано с намаляване на бъбречната функция при тази популация (вж. точка 4.2).

### Бъбречно увреждане

Привидният телесен клирънс на леветирацетам и неговия първичен метаболит корелира с креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва адаптиране на поддържащата дневна доза на

Matever на базата на креатининовия клирънс при пациенти със средно до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност с анурия, полуживотът е приблизително 25 и 3,1 часа съответно през интердиализния и интрадиализния период.

По време на обичайната 4-ри часова диализна процедура фракционно се отделят 51% от 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 (4 до 12 години)*

Не е проучена фармакокинетиката при педиатрични пациенти след интравенозно приложение. Въпреки това, въз основа на фармакокинетичните свойства на леветирацетам, фармакокинетиката при възрастни след интравенозно приложение и при деца след перорално приложение, експозицията (AUC) на леветирацетам се очаква да бъде подобна при педиатрични пациенти на възраст 4 – 12 години след интравенозно и перорално приложение.

След приемане на единична доза (20 mg/kg) от деца (6-12 години) с епилепсия, полуживотът на леветирацетам е 6,0 часа. Привидният коригиран към телесното тегло 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. Полуживотът е около 5 часа. Привидният телесен клирънс е 1,1 ml/min/kg.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни, съгласно общоприетите изследвания на безопасността, фармакологията, генотоксичността и карциногенен потенциал, 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 с възможна връзка с клиничната употреба, са чернодробните 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 върху мъжката и женската фертилност или репродукционната способност при плъхове в дози до 1 800 mg/kg/ден (x 6 MRHD на mg/m<sup>2</sup> или базата на експозицията) при родителите и F1 поколение.

Проведени са две проучвания на ембрио-феталното (ЕФР) развитие при плъхове с 400, 1 200 и 3 600 mg/kg/ден. При 3 600 mg/kg/ден в само едно от 2 ЕФР проучвания е имало слабо намаление в теглото на зародиша свързано с гранично повишение на промени в скелета/малки аномалии. Липсва ефект върху смъртността на ембрионите и липсва повишение на честотата на малформациите NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции) е 3 600 mg/kg/ден при бременни женски плъхове (x 12 максималната препоръчана дневна доза при хора МПДХ, на mg/m<sup>2</sup> база) и 1 200 mg/kg/ден при фетусите.

Проведени са четири проучвания на ембрио-феталното развитие при зайци, покриващи дози от 200, 600, 800, 1 200 и 1 800 mg/kg/ден. Доза от 1 800 mg/kg/ден е предизвикала забележима токсичност при майката и намаление на теглото на плода, свързано с повишен риск от плод със сърдечно-съдови/скелетни аномалии. NOAEL е <200 mg/kg/ден при майката и 200 mg/kg/ден при фетусите (равно на МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

Пери- и постнатално развойно проучване на развитието при плъхове с дози леветирацетам от 70, 350 и 1 800 mg/kg/ден. НННП е  $\geq 1\ 800$  mg/kg/ден за F0 женски и за преживаемостта, растежа и развитието на F1 поколение до отбиването им (x 6 МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

Проучвания на развитието в неонаталните и млада възраст при животни (плъхове и кучета) не показват нежелани ефекти по отношение на стандартното развитие или съзряване при дози до 1 800 mg/kg/дневно (x 6 – x 17 МПДХ на mg/m<sup>2</sup> база).

#### Оценка на риска за околната среда (ERA)

Малко вероятно е употребата на Matever в съответствие с продуктовата информация да доведе до нежелано въздействие върху околната среда (вж. точка 6.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев ацетат трихидрат  
Ледена оцетна киселина  
Натриев хлорид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Лекарствения продукт не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти с изключение на споменатите в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва непосредствено след разреждане. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на този, който го използва и обикновено са в границите на 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.  
За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт – вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакони 5 ml от стъкло (тип I) с бромобутилова запушалки, запечатани с алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.  
Всяка картонена опаковка съдържа 10 флакона.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Вижте Таблица 1 за препоръчителния начин за приготвяне и приложение на Matever концентрат за достигането на обща дневна доза от 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg и 3 000 mg разделени на два приема.

Таблица 1 Приготвяне и приложение на Matever концентрат

Доза	Използваем обем	Обем на разтворителя	Време на инфузия	Честота на приложение	Обща дневна доза
250 mg	2,5 ml (половин флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	500 mg/ден
500 mg	5 ml (един флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	1000 mg/ден
1000 mg	10 ml (два флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	2000 mg/ден
1500 mg	15 ml (три флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	3000 mg/ден

Лекарственият продукт е за еднократно приложение. Неизползваният разтвор трябва да се унищожи.

Matever концентрат е доказано физически съвместим и химически стабилен при смесването му със следните разтворители, за минимум 24 часа, съхраняван в PVC сакове при контролирана температура от 15-25°C.

Разтворители:

- Натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор
- Рингер лактат инжекционен разтвор
- Декстроза 5% инжекционен разтвор

Продукт с видими частици или промяна в цвета не трябва да се използва.

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.,

153 51 Pallini

Attiki, Гърция

Tel.: +30 210 66 04 300

Fax: +30 210 66 66 749

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/711/030

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

Дата на първо разрешаване: 03 октомври 2011 г.

Дата на последно подновяване: 29 юни 2016

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя (ите), отговорен (ни) за освобождаване на партиди

***Концентрат за инфузионен разтвор***

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.,  
153 51 Pallini  
Attiki, Гърция

***Филмирани таблетки***

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.,  
153 51 Pallini  
Attiki, Гърция

Pharmathen International S.A.  
Industrial Park Sapes,  
Rodopi Prefecture, Block No 5,  
Rodopi 69300,  
Гърция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

**Изискванията за подаване на ПАДБ за този продукт съгласно изискванията, са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства..**

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо



**ПРИЛОЖЕНИЕ Ш**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Кутия по 20, 30, 50, 60, 100  
групова опаковка, съдържаща 200 (2 x 100) (С BLUE BOX)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Matever 250 mg филмирани таблетки  
Леветирацетам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО (ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110). За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

20 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки  
Групова опаковка: 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Гърция  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/711/001  
EU/1/11/711/002  
EU/1/11/711/003  
EU/1/11/711/004  
EU/1/11/711/005  
EU/1/11/711/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

По лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Matever 250 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включени уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Междинна опаковка съдържаща 100 таблетки в груповая опаковка 200 (2 x 100) таблетки (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Matever 250 mg филмирани таблетки  
Леветирацетам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО (ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg леветирацетам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110). За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 филмирани таблетки. Съставна част от груповая опаковка, не може да се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ/АГАНЕ И ПЪТ/ПЪ (ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Гърция  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/711/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

По лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Matever 250 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

Алуминий/PVC/PE/PVDC блистер

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Matever 250 mg филмирани таблетки  
Леветирацетам

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Кутия по 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120  
групова опаковка съдържаща 200 (2 x 100) (С BLUE BOX)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Matever 500 mg филмирани таблетки  
Леветирацетам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО (ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 филмирани таблетки  
20 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки  
120 филмирани таблетки  
Групова опаковка: 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Гърция  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/711/007  
EU/1/11/711/008  
EU/1/11/711/009  
EU/1/11/711/010  
EU/1/11/711/011  
EU/1/11/711/012  
EU/1/11/711/013  
EU/1/11/711/014

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

По лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Matever 500 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включени уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Междинна опаковка съдържаща 100 таблетки в групова опаковка 200 (2 x 100) таблетки  
(БЕЗ BLUE BOX)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Matever 500 mg филмирани таблетки  
Леветирацетам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО (ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg леветирацетам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 филмирани таблетки. Съставна част от групова опаковка, да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Гърция  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/711/014

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

По лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Matever 500 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

Алуминий/PVC/PE/PVDC блистер

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Matever 500 mg филмирани таблетки  
Леветирацетам

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Кутия по 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120  
групова опаковка съдържаща 200 (2 x 100) (С BLUE BOX)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Matever 750 mg филмирани таблетки  
Леветирацетам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО (ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110). За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

20 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
80 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки  
120 филмирани таблетки  
Групова опаковка: 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Гърция  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/711/015  
EU/1/11/711/016  
EU/1/11/711/017  
EU/1/11/711/018  
EU/1/11/711/019  
EU/1/11/711/020  
EU/1/11/711/021  
EU/1/11/711/022

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

По лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Matever 750 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включени уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN

NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Междинна опаковка съдържаща 100 таблетки в груповая опаковка 200 (2 x 100) таблетки (БЕЗ BLUE BOX)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Matever 750 mg филмирани таблетки  
Леветирацетам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО (ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg леветирацетам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110). За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 филмирани таблетки. Съставна част от груповая опаковка, да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Гърция  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/711/022

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

По лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Matever 750 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

Алуминий/PVC/PE/PVDC блистер

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Matever 750 mg филмирани таблетки  
Леветирацетам

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Кутия с 10, 20, 30, 50, 60, 100  
групова опаковка съдържаща 200 (2 x 100) (C BLUE BOX)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Matever 1 000 mg филмирани таблетки  
Леветирацетам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО (ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 mg леветирацетам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 филмирани таблетки  
20 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
50 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки  
Групова опаковка: 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Гърция  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/711/023  
EU/1/11/711/024  
EU/1/11/711/025  
EU/1/11/711/026  
EU/1/11/711/027  
EU/1/11/711/028  
EU/1/11/711/029

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

По лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Matever 1 000 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включени уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Междинна опаковка съдържаща 100 таблетки в групова опаковка 200 (2 x 100) таблетки (БЕЗ BLUE BOX)

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Matever 1 000 mg филмирани таблетки  
Леветирацетам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 000 mg леветирацетам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Гърция  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/711/029

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

По лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Matever 1 000 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

Алуминий/PVC/PE/PVDC блистер

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Matever 1 000 mg филмирани таблетки  
Леветирацетам

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Кутия 10 флакона

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Matever 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
Леветирацетам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО (ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 500 mg/5 ml леветирацетам.  
Всеки ml съдържа 100 mg леветирацетам.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа ледена оцетна киселина, вода за инжекции, натриев ацетат трихидрат, натриев хлорид. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

500 mg/5 ml

10 флакона концентрат за инфузионен разтвор

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Използвайте веднага след разреждане.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



Няма специални изисквания за съхранение преди разреждане. След разреждане инфузионният разтвор е стабилен за 24 часа при 2°C - 8°C (в хладилник).

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Гърция  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/711/030

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

По лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Matever 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включени уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**  
**Флакони 5ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Matever 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
Леветирацетам  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP  
Използвайте веднага след разреждане.

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

500 mg/5 ml

**6. ДРУГО**

Logo Pharmathen S.A.

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: Информация за потребителя

**Matever 250 mg филмирани таблетки**  
**Matever 500 mg филмирани таблетки**  
**Matever 750 mg филмирани таблетки**  
**Matever 1000 mg филмирани таблетки**

Леветирацетам (levetiracetam)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Matever и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Matever
3. Как да приемате Matever
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Matever
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Matever и за какво се използва

Леветирацетам е антиепилептично лекарство (лекарство за лечение на пристъпите при епилепсия).

Matever се използва:

- самостоятелно при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия за лечение на определена форма на епилепсия. Епилепсията е заболяване, при което пациентите имат повтарящи се припадъци (пристъпи). Леветирацетам се използва при форма на епилепсия, при която пристъпът първоначално засяга само едната страна на мозъка, но може след това да обхване по-големи зони от двете страни на мозъка (парциален пристъп със или без вторична генерализация). Леветирацетам Ви е назначен от Вашия лекар, за да се намали броят на припадъците.
- като допълнение към други антиепилептични лекарства за лечение на:
  - парциални пристъпи със или без генерализация при възрастни, юноши, деца и кърмачета над 1-месечна възраст миоклонични пристъпи (кратки, резки потрепвания на мускул или група мускули) при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия. първично генерализирани тонично-клонични пристъпи (големи припадъци, включително загуба на съзнание) при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия (форма на епилепсия, за която се приема, че има генетична причина).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Matever

## Не приемайте Matever

- Ако сте алергични към леветирацетам, пиролидонови производни или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Matever.

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте лекарските указания. Вашият лекар може да прецени дали Вашата дозировка трябва да се коригира.
- Ако забележите някакво забавяне на растежа или неочаквано развитие на пубертет на Вашето дете, моля информирайте Вашия лекар.
- Малка част от хората, лекувани с антиепилептици като Matever са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако имате симптоми на депресия и/или мисли за самоубийство, моля обърнете се към Вашия лекар.
- Ако имате фамилна или медицинска анамнеза за неравномерен сърдечен ритъм (видим на електрокардиограма), или ако имате заболяване и/или сте на лечение, което предразполага към неравномерен сърдечен ритъм или нарушаване на съотношението на солите в организма.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от следните нежелани реакции стане сериозна или продължи повече от няколко дни:

- Ненормални мисли, чувство на раздразнителност или реагиране по-агресивно от обикновено, или ако Вие или Вашето семейство и приятели забележите важни промени в настроението или поведението.
- Влошаване на епилепсията  
Пристъпите Ви рядко могат да се влошат или да зачестят най-вече през първия месец след започване на лечението или след увеличаване на дозата. Ако получите някой от тези нови симптоми докато приемате Matever, незабавно се консултирайте с лекар.

## Деца и юноши

- Matever не е показана при деца и юноши под 16 години, като самостоятелно лечение (монотерапия).

## Други лекарства и Matever

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства..

Не приемайте макрогол (слабително лекарство) в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам, тъй като това може да води до намаляване на неговия ефект.

## Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност само ако след внимателна оценка Вашият лекар счете, че е необходимо.

Не трябва да спирате лечението, без да го обсъдите с Вашия лекар.

Не може да се изключи напълно риска от вродени дефекти за Вашето неродено дете.

Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

## Шофиране и работа с машини

Matever може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като Matever може да предизвика сънливост. Това е по-вероятно в началото на лечението или след увеличаване на дозата. Не използвайте каквато и да е техника или машини докато не се установи, че способността Ви да изпълнявате тези дейности не е засегната.

## Matever 250 mg, 750 mg таблетки съдържа сънсет жълто FCF (E110)

Оцветителят сънсет жълто може да предизвика алергични реакции.

Другите видове Matever таблетки не съдържат тази съставка.

### **Matever 1000 mg съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), свържете се с него преди да приемете това лекарство.

Другите видове Matever таблетки не съдържат тази съставка.

### **3. Как да приемате Matever**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Приемайте предписания брой таблетки точно както Ви е казал Вашия лекар.

Matever трябва да се приема два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер, по едно и също време всеки ден.

#### ***Допълващо лечение и монотерапия (от 16-годишна възраст)***

- **Дозировка при възрастни ( $\geq 18$  години) и юноши (12 до 17 години) с тегло 50 kg или повече:**  
Препоръчителна доза: между 1 000 mg и 3 000 mg всеки ден.  
Когато първоначално започнете да приемате Matever, Вашият лекар ще Ви предпише **по-ниска** доза в продължение на 2 седмици, преди да Ви даде най-ниската дневна доза.  
*Например: ако дневната Ви доза е 1 000 mg, намалената начална доза е 1 таблетка по 250 mg сутрин и 1 таблетка по 250 mg вечер, като дозата Ви ще се увеличава постепенно, така че след 2 седмици да достигне 1 000 mg на ден.*
- **Дозировка при юноши (12 до 17 години) с тегло 50 kg или по-малко:**  
Вашият лекар ще предпише най-подходящата лекарствена форма на Matever съобразно теглото и дозировката.
- **Дозировка при кърмачета (1 месец до 23 месеца) и деца (2 до 11 години) с тегло под 50 kg:**  
Вашият лекар ще предпише най-подходящата лекарствена форма на Matever съобразно възрастта, теглото и дозировката.

Леветирацетам 100 mg/ml перорален разтвор е по-подходяща форма за кърмачета и деца на възраст под 6 години и за деца и юноши (от 6 до 17 години) с тегло под 50 kg и когато таблетките не позволяват точно дозиране.

#### **Начин на приложение**

Поглъщайте таблетките Matever с достатъчно количество течност (например чаша вода).

Може да приемате Mstever със или без храна. След перорално приложение може да се усети горчивият вкус на леветирацетам.

#### **Продължителност на лечението**

- Matever се прилага за хронично лечение. Вие трябва да приемате Matever толкова продължително, колкото Ви е посъветвал Вашият лекар.
- Не спирайте лечението с Matever без съвет от Вашия лекар, тъй като това може да увеличи пристъпите Ви.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Matever**

Възможните нежелани лекарствени реакции при предозиране на Matever са сънливост, тревожност, агресия, намалено внимание, потискане на дишането и кома.

Уведомете Вашия лекар, ако сте приели повече от необходимите таблетки. Вашият лекар ще предприеме най-добрите възможни мерки при предозиране.

### **Ако сте пропуснали да приемете Matever**

Уведомете Вашия лекар, ако сте пропуснали една или повече дози.  
Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

### **Ако сте спрели приема на Matever**

При спиране на лечението, приемът на Matever трябва да се спира постепенно с цел избягване увеличаване на пристъпите.

Ако Вашият лекар реши да спре лечението с Matever, ще Ви обясни как постепенно да спрете приема.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Незабавно уведомете Вашия лекар или отидете до най-близкия център за спешна медицинска помощ, ако получите:**

- слабост, чувство за прималяване или замаяване или имате затруднено дишане, тъй като те могат да са признаци на тежка алергична (анафилактична) реакция
- подуване на лицето, устните, езика и гърлото (едем на Квинке)
- грипopodobни симптоми и обрив по лицето, последвани от обширен обрив с висока температура, повишени стойности на чернодробните ензими, наблюдавани при изследвания на кръвта и повишаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS])
- симптоми като малък обем урина, умора, гадене, повръщане, обърканост и подуване на краката, глезените или стъпалата, тъй като това може да бъде признак на внезапно намаляване на бъбречната функция
- кожен обрив, при който може да се образуват мехури и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*)
- широко разпространен обрив с мехури и лющене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (*синдром на Стивънс-Джонсън*)
- по-тежка форма на обрив, причиняващ лющене на кожата на повече от 30 % от повърхността на тялото (*токсична епидермална некролиза*)
- признаци на сериозни психични промени или ако някой около Вас забележи признаци на обърканост, сомнолентност (сънливост), амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), необичайно поведение или други неврологични признаци, включително неволеви или неконтролирани движения. Това може да са симптоми на енцефалопатия.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. В началото на лечението или при увеличаване на дозата, нежеланите реакции, като сънливост, умора и замаяност може да са по-чести. Тези реакции се очаква да намаляват с времето.

**Много чести:** могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

**Чести:** могат да засегнат до 1 на 10 души

- анорексия (загуба на апетит);

- депресия, враждебност или агресивност, тревожност, безсъние, нервност или раздразнителност;
- конвулсия, нарушение в равновесието (загуба на равновесие), замайване (чувство на нестабилност), летаргия (липса на енергия и ентузиазъм), тремор (неволно треперене);
- вертиго (чувство на световъртеж);
- кашлица;
- болки в корема, диария, диспепсия (смущение в храносмилането), повръщане, гадене;
- обрив;
- астения/ умора (изтощение).

**Нечести:** могат да засегнат до 1 на 100 души

- намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити;
- намаляване на телото, повишаване на телото;
- опит за самоубийство и мисли за самоубийство, психични разстройства, необичайно поведение, халюцинации, гняв, объркване, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, безпокойство;
- амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), нарушена координация/атаксия (липса на координация на движенията), парестезия (изтръпване), нарушение на вниманието (загуба на концентрация);
- диплопия (двойно виждане), замъглено зрение;
- повишение/отклонение в чернодробните функционални показатели
- косопад, екзема, пруритус;
- мускулна слабост, миалгия (болка в мускулите);
- нараняване.

**Редки:** могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- инфекция;
- намален брой на всички видове кръвни клетки;
- тежки алергични реакции на (DRESS, анафилактична реакция [тежка и значима алергична реакция], едем на Квинке [подуване на лицето, устните, езика и гърлото]);)
- намаление на концентрацията на натрий в кръвта;
- самоубийство, личностни нарушения (поведенчески проблеми), промяна в мисленето (забавено мислене, невъзможност за концентрация);
- делириум;
- енцефалопатия (вижте подточка „Незабавно уведомете Вашия лекар“ за подробно описание на симптомите);
- пристъпите могат да се влошат или да зачестят;
- неконтролирани мускулни спазми засягащи главата, тялото и крайниците, трудност при контролиране на движенията, хиперкинезия (повишена активност);
- промяна на сърдечния ритъм (видим в електрокардиограма);
- панкреатит;
- чернодробна недостатъчност, хепатит;
- внезапно намаляване на бъбречната функция;
- кожен обрив, който може да е под формата на мехури и да изглежда като малки мишени (тъмни петна в центъра, заобиколени от по-бледи зони, с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*), широко разпространен обрив с мехури и лющене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън) и по-тежка форма, причиняваща лющене на кожата в повече от 30% от повърхността на тялото (*токсична епидермална некролиза*);
- рабдомиолиза (разрушаване на мускулната тъкан) и свързано повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта. Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение с пациенти от неапонски произход;
- накуцване или затруднено ходене;
- комбинация от повишена температура, мускулна скованост, нестабилно кръвно налягане и сърдечна честота, объркване, ниско ниво на съзнание (напр. признаци за разстройство,



наречено *невролептичен малигнен синдром*). Разпространението е значително по-голямо сред пациентите от японски произход, в сравнение с пациентите, които не са от японски произход.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Matever**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „EXP“.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Matever**

Активното вещество е леветирацетам.

Една таблетка съдържа Matever 250 mg съдържа 250 mg леветирацетам.

Една таблетка съдържа Matever 500 mg съдържа 500 mg леветирацетам.

Една таблетка съдържа Matever 750 mg съдържа 750 mg леветирацетам.

Една таблетка съдържа Matever 1 000 mg съдържа 1000 mg леветирацетам.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: калциев хидрогенфосфат дихидрат, целулоза, микрокристална, кросповидон тип А, хидроксипропилцелулоза (L)

250 mg:

Филмово покритие: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), талк, пропиленгликол (E1520), оцветители\*.

500 mg:

Филмово покритие: хидроксипропилцелулоза (E463), хипромелоза (E464), пропиленгликол (E1520), сорбинова киселина (E200), сорбитанов моноолеат (E494), титанов диоксид (E171), ванилин, оцветители\*.

750 mg:

Филмово покритие: хипромелоза (E464), железен оксид червен (E172), макрогол /PEG 4000, титанов диоксид (E171), оцветители\*.

1000 mg:

Филмово покритие: хипромелоза (E464), лактоза монохидрат, макрогол /PEG 4000, титанов диоксид (E171).

\* Оцветителите са:

250 mg таблетка: индигокармин алуминиев лак (E 132), сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110), хинолиново жълто, алуминиев лак (E104)

500 mg таблетка: хинолиново жълто, алуминиев лак (E104).

750 mg таблетка: индигокармин алуминиев лак (E132), сънсет жълто FCF алуминиев лак(E 110)

1000 mg таблетка: (без допълнителен оцветител).

### **Как изглежда Matever и какво съдържа опаковката**

Matever 250 mg: филмираните таблетки са сини, продълговати, двойно изпъкнали.

Matever500 mg: филмираните таблетки са жълти, продълговати, двойно изпъкнали.

Matever750 mg: филмираните таблетки са розови, продълговати, двойно изпъкнали.

Matever1000 mg: филмираните таблетки са бели, продълговати двойно изпъкнали.

Бели непрозрачни PVC/PE/PVDC блистери от алуминиево фолио в картонени кутии.

Matever таблетки са опаковани в блистери и се предлагат в картонени кутии, съдържащи:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 и групови опаковки от 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 и групови опаковки от 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 и групови опаковки от 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 и групови опаковки от 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Pharmathen S.A, 6 Dervenakion Str., 15351 Pallini, Attiki, Гърция.

#### **Производител**

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion Str.

15351 Pallini, Attiki

Гърция

или

Pharmathen International S.A.

Industrial Park Sapes,

Rodopi Prefecture, Block No 5,

Rodopi 69300,

Гърция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

#### **Lietuva**

SIA ELVIM

Tel: +371 67808450

#### **България**

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 04 300

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Česká republika**  
ARDEZ Pharma, spol. s r.o.  
Tel.: +420 220 400 391

**Danmark**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Deutschland**  
Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

**Eesti (Estonia)**  
SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**Ελλάδα**  
INNOVIS PHARMA AEBE  
Τηλ: +30 210 66 64 805-806

**España**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**France**  
Pharmathen S.A.  
Tél: +30 210 66 04 300

**Hrvatska**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Ireland**  
Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

**Ísland**  
Alvogen ehf.  
Tel: +354 522 2900

**Italia**  
Ecupharma S.r.l  
Tel : +39-02-38238790

**Κύπρος**  
The Star Medicines Importers Co. Ltd  
Τηλ: +357 25371056

**Latvija**  
SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**Magyarország**  
Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

**Malta**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Nederland**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Norge**  
Pharmathen S.A.  
Tlf: +30 210 66 04 300

**Österreich**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Polska**  
Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

**Portugal**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**România**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Slovenija**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Slovenská republika**  
ARDEZ Pharma, spol. s r.o.  
Tel.: +420 220 400 391

**Suomi/Finland**  
Ailon Pharma Oy  
Puh/Tel: +358 407024992

**Sverige**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pharmathen S.A.  
Tel.: +30 210 66 04 300

**Дата на последно одобрение на листовката:**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## Листовка: Информация за потребителя

### Matever 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор Леветирацетам (levetiracetam)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Matever и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Matever
3. Как да приемате Matever
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Matever
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Matever и за какво се използва

Леветирацетам за инфузионен разтвор е антиепилептично лекарство (лекарство за лечение на пристъпите при епилепсия).

Matever се използва:

- самостоятелно при възрастни и юноши на възраст 16 и повече години с новодиагностицирана епилепсия за лечение на определена форма на епилепсия. Епилепсията е състояние, при което пациентите имат повтарящи се припадъци (пристъпи). Леветирацетам се използва при вид епилепсия, при които първоначално се засяга само едната страна на мозъка, но може след това да обхване по-големи зони от двете страни на мозъка (парциален пристъп с или без вторична генерализация). Леветирацетам Ви е назначен от Вашия лекар, за да се намали броят на припадъците.
- като допълнение към други антиепилептични лекарства за лечение на:
  - парциални пристъпи със или без генерализация при възрастни, юноши и деца над 4-годишна възраст
  - миоклонични пристъпи (кратки, подобни на шок спазми на мускул или група мускули) при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с ювенилна миоклонична епилепсия.
  - първично генерализирани тонично-клонични (големи припадъци, включително загуба на съзнание) пристъпи при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия (вид епилепсия, за който се приема, че има генетична причина).

Matever концентрат е алтернатива за пациентите когато приложението на перорална форма на антиепилептичното лекарство Matever е временно невъзможно.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Matever

##### Не приемайте Matever

- Ако сте алергични към леветирацетам, пиролидонови производни или към някоя от

останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Matever.

- Ако имате бъбречни проблеми, следвайте лекарските указания. Вашият лекар може да прецени дали Вашата дозировка трябва да се коригира.
- Ако забележите някакво забавяне на растежа или неочаквано развитие на пубертет на Вашето дете, моля информирайте Вашия лекар.
- Малка част от хората, лекувани с антиепилептици като Matever са имали мисли за самонараняване или самоубийство. Ако имате симптоми на депресия и/или мисли за самоубийство, моля обърнете се към Вашия лекар.
- Ако имате фамилна или медицинска анамнеза за неравномерен сърдечен ритъм (видим на електрокардиограма), или ако имате заболяване и/или сте на лечение, което предразполага към неравномерен сърдечен ритъм или нарушаване на съотношението на солите в организма.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от следните нежелани реакции стане сериозна или продължи повече от няколко дни:

- Ненормални мисли, чувство на раздразнителност или реагиране по-агресивно от обикновено, или ако Вие или Вашето семейство и приятели забележите важни промени в настроението или поведението.
- Влошаване на епилепсията  
Пристъпите Ви рядко могат да се влошат или да зачестят най-вече през първия месец след започване на лечението или след увеличаване на дозата. Ако получите някой от тези нови симптоми докато приемате Matever, незабавно се консултирайте с лекар.

### **Деца и юноши**

- Matever не е показана при деца и юноши под 16 години за самостоятелно лечение (монотерапия)

### **Други лекарства и Matever**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства .

Не приемайте макрогол (слабително лекарство) в продължение на един час преди и един час след приема на леветирацетам, тъй като това може да води до намаляване на неговия ефект.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Леветирацетам може да се прилага по време на бременност само ако след внимателна оценка Вашият лекар счете, че е необходимо.

Не трябва да спирате лечението, без да го обсъдите с Вашия лекар.

Не може да се изключи напълно риска от вродени дефекти за Вашето неродено дете.

Не се препоръчва кърмене по време на лечението.

### **Шофиране и работа с машини**

Matever може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като Matever може да предизвика сънливост. Това е по-вероятно в началото на лечението или след увеличаване на дозата. Не използвайте каквато и да е техника или машини докато не се установи, че способността Ви да изпълнявате тези дейности не е засегната.

### **Matever съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 57.21 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка максимална еднократна доза. Това количество е еквивалентно на 2.86 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

### 3. Как да приемате Matever

Лекар или медицинска сестра ще Ви приложи Matever интравенозна инфузия. Matever трябва да се прилага два пъти дневно, веднъж сутрин и веднъж вечер, по едно и също време всеки ден.

Интравенозната форма е алтернатива на пероралното приложение. Можете да преминете от филмирани таблетки или перорален разтвор към интравенозна форма или обратно, директно, без промяна на дозата. Общата дневна доза и честотата на приложение ще се запазват същите.

#### *Допълващо лечение и монотерапия (от 16-годишна възраст)*

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

Препоръчителна доза: между 1 000 mg и 3 000 mg всеки ден.

Когато първоначално започнете да приемате Matever, Вашият лекар ще Ви предпише **по-ниска** доза в продължение на 2 седмици, преди да Ви даде най-ниската дневна доза.

##### **Дозировка при деца (4 - 11 години) и юноши (12-17 години) с тегло под 50 kg**

Препоръчителна доза: между 20 mg на kg телесно тегло и 60 mg на kg телесно тегло всеки ден

##### **Начин и път на приложение**

Препоръчителната доза трябва да се разрежда в най-малко 100 ml съвместим разтворител и да се приложи интравенозно като 15-минутна инфузия. По-детайлна информация за лекари и медицински сестри относно правилната употреба на Matever е приложена в точка 6.

##### **Продължителност на лечението**

- Няма опит за интравенозното приложение на леветирацетам за период по-продължителен от 4 дни.

##### **Ако сте спрели приема на Matever**

При спиране на лечението, както и при другите антиепилептични лекарства, приемът на Matever трябва да се спира постепенно с цел избягване увеличаване на пристъпите. Ако Вашият лекар реши да спре лечението Ви Matever, той / тя ще ви обясни как постепенно оттегляне на Matever.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Незабавно уведомете Вашия лекар или отидете до най-близкия център за спешна медицинска помощ, ако получите:**

- слабост, чувство за прималяване или замаяване или имате затруднено дишане, тъй като те могат да са признаци на тежка алергична (анафилактична) реакция
- подуване на лицето, устните, езика и гърлото (едем на Квинке)
- грипopodobни симптоми и обрив по лицето, последвани от обширен обрив с висока температура, повишени стойности на чернодробните ензими, наблюдавани при изследвания на кръвта и повишаване на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия) и увеличени лимфни възли (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS])

- симптоми като малък обем урина, умора, гадене, повръщане, обърканост и подуване на краката, глезените или стъпалата, тъй като това може да бъде признак на внезапно намаляване на бъбречната функция
- кожен обрив, при който може да се образуват мехури и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*)
- широко разпространен обрив с мехури и лющене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (*синдром на Стивънс-Джонсън*)
- по-тежка форма на обрив, причиняващ лющене на кожата на повече от 30 % от повърхността на тялото (*токсична епидермална некролиза*)
- признаци на сериозни психични промени или ако някой около Вас забележи признаци на обърканост, сомнолентност (сънливост), амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), необичайно поведение или други неврологични признаци, включително неволеви или неконтролирани движения. Това може да са симптоми на енцефалопатия.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са назофарингит, сънливост, главоболие, умора и замаяност. В началото на лечението или при увеличаване на дозата, нежеланите реакции, като сънливост, умора и замаяност може да са по-чести. Тези реакции се очаква да намаляват с времето.

**Много чести:** могат да засегнат повече от 1 на 10 пациента

- назофарингит;
- сомнолентност (сънливост), главоболие.

**Чести:** могат да засегнат до 1 на 10 души

- анорексия (загуба на апетит);
- депресия, враждебност или агресивност, тревожност, безсъние, нервност или раздразнителност;
- конвулсия, нарушение в равновесието (загуба на равновесие), замайване (чувство на нестабилност), летаргия (липса на енергия или ентузиазъм), тремор (неволно треперене);
- вертиго (чувство на световъртеж);
- кашлица;
- болки в корема, диария, диспепсия (смущение в храносмилането), повръщане, гадене;
- обрив;
- астения/ умора (изтощение).

**Нечести:** могат да засегнат до 1 на 100 души

- намален брой тромбоцити, намален брой левкоцити;
- намаляване на теглото, повишаване на теглото;
- опит за самоубийство и мисли за самоубийство, психични разстройства, необичайно поведение, халюцинации, гняв, объркване, паническа атака, емоционална нестабилност/промени в настроението, безпокойство;
- амнезия (загуба на памет), нарушения на паметта (забравяне), нарушена координация/атаксия (липса на координация на движенията), парестезия (изтръпване), нарушение на вниманието (загуба на концентрация);
- диплопия (двойно виждане), замъглено зрение;
- завишение/отклонение от нормалните стойности на резултатите от изследване на черния дроб
- косопад, екзема, пруритус;
- мускулна слабост, миалгия (болка в мускулите);
- нараняване.

**Редки:** могат да засегнат до 1 на 1 000 души

- инфекция;
- намален брой на всички видове кръвни клетки;

- тежки алергични реакции на (DRESS, анафилактична реакция [тежка и значима алергична реакция], едем на Квинке [подуване на лицето, устните, езика и гърлото]);
- намаление на концентрацията на натрий в кръвта;
- самоубийство, личностни нарушения (поведенчески проблеми), промяна в мисленето (забавено мислене, невъзможност за концентрация);
- делириум;
- енцефалопатия (вижте подточка „Незабавно уведомете Вашия лекар“ за подробно описание на симптомите);
- пристъпите могат да се влошат или да зачестят;
- неконтролирани мускулни спазми засягащи главата, тялото и крайниците, трудност при контролиране на движенията, хиперкинезия (повишена активност);
- промяна на сърдечния ритъм (видим в електрокардиограма);
- панкреатит;
- чернодробна недостатъчност, хепатит;
- внезапно намаляване на бъбречната функция;
- кожен обрив, който може да е под формата на мехури и да изглежда като малки мишени (тъмни петна в центъра, заобиколени от по-бледи зони, с тъмен пръстен около ръба) (*еритема мултиформе*), широко разпространен обрив с мехури и лющене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (синдром на Стивънс-Джонсън) и по-тежка форма, причиняваща лющене на кожата в повече от 30% от повърхността на тялото (токсична епидермална некролиза);
- рабдомиолиза (разрушаване на мускулната тъкан) и свързано повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта. Значително по-високо разпространение се наблюдава при пациенти от японски произход в сравнение с пациенти от неапонски произход;
- накуцване или затруднено ходене;
- комбинация от повишена температура, мускулна скованост, нестабилно кръвно налягане и сърдечна честота, объркване, ниско ниво на съзнание (напр. признаци за разстройство, наречено *невролептичен малигнен синдром*). Разпространението е значително по-голямо сред пациентите от японски произход, в сравнение с пациентите, които не са от японски произход.

## 5. Как да съхранявате Matever

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след изтичане срока на годност отбелязан върху флакона и картонената опаковка след „EXP“.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Matever

Активното вещество е леветирацетам. Всеки ml от инфузионния разтвор съдържа 100 mg леветирацетам.

Другите съставки са: натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, натриев хлорид и вода за инжекции.

### Как изглежда Matever и какво съдържа опаковката

Matever концентрат за инфузионен разтвор (Matever концентрат) е бистра, безцветна и стерилна течност.

Matever концентрат флакони 5 ml се опаковат в картонени кутии по 10 флакона.



**Притежател на разрешението за употреба и производител**

Притежател на разрешението за употреба: Pharmathen S.A, 6 Dervenakion Str., 15351 Pallini, Attiki, Гърция.

Производител: Pharmathen S.A, 6 Dervenakion Str., 15351 Pallini, Attiki, Гърция.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

**Lietuva**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**България**

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 04 300

**Luxembourg/Luxemburg**

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

**Česká republika**

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.

Tel: +420 220 400 391

**Magyarország**

Onkogen Kft.

Tel.: +36 70 310 1163

**Danmark**

Orion Pharma A/S

Tlf: +45 49 12 66 00

**Malta**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Deutschland**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

**Nederland**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

**Eesti (Estonia)**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Norge**

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

**Ελλάδα**

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 66 64 805-806

**Österreich**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**España**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Polska**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

**France**

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

**Portugal**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Hrvatska**

Makpharm d.o.o.

Tel: +385 1 4840 342

**România**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Ireland**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Slovenija**

Lenis farmacevtika d.o.o

Tel.: +386 1 235 07 00

**Ísland**

Pharmathen S.A.

Sími: +30 210 66 04 300

**Slovenská republika**

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.

Tel: +420 220 400 391

**Italia****Suomi/Finland**

Ecupharma S.r.l  
Tel : +39-02-38238790

Orion Corporation  
Puh/Tel: +358 10 4261

**Κύπρος**  
The Star Medicines Importers Co. Ltd  
Τηλ: +357 25371056

**Sverige**  
Orion Pharma AB  
Tel: +46 8 623 6440

**Latvija**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pharmathen S.A.  
Tel: +30 210 66 04 300

**Дата на последно одобрение на листовката:**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицинските специалисти**  
Указания за правилната употреба на Matever се съдържа в точка 3.

Един флакон Matever концентрат за инфузионен разтвор съдържа 500 mg леветирацетам (5 ml концентрат 100 mg/ml). Вижте Таблица 1 за препоръчителния начин за приготвяне и приложение на Matever концентрат за достигането на обща дневна доза от 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg и 3 000 mg разделени на два приема.

Таблица 1 Приготвяне и приложение на Matever концентрат

Доза	Изтеглен обем	Обем на разтворителя	Време на инфузия	Честота на приложение	Обща дневна доза
250 mg	2,5 ml (половин флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	500 mg/ден
500 mg	5 ml (един флакон 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	1 000 mg/ден
1 000 mg	10 ml (два флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	2 000 mg/ден
1 500 mg	15 ml (три флакона 5 ml)	100 ml	15 минути	Два пъти дневно	3 000 mg/ден

Лекарственият продукт е за еднократно приложение. Неизползваният разтвор трябва да се унищожи.

Срок на годност на разрежения лекарствен продукт: От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва непосредствено след разреждане. Ако не се приложи веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на този, който го използва и обикновено не по-дълго от 24 часа при 2 до 8° C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Matever концентрат е доказано физически съвместим и химически стабилен при смесването му със следните разтворители, за поне 24 часа, съхраняван в PVC сакове при контролирана стайна температура 15-25°С.

Разтворители:

- Натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор
- Рингер лактат инжекционен разтвор
- Декстроза 5% инжекционен разтвор