

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Matever 250 mg potahované tablety
Matever 500 mg potahované tablety
Matever 750 mg potahované tablety
Matever 1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Matever 250 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 250 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,0025 mg hlinitého laku oranžové žluti (E110).

Matever 500 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 500 mg

Matever 750 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 750 mg

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,08 mg hlinitého laku oranžové žluti (E110).

Matever 1000 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 1000 mg

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3,8 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Matever 250 mg potahované tablety

Modré, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety.

Matever 500 mg potahované tablety

Žluté, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety.

Matever 750 mg potahované tablety

Růžové, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety.

Matever 1000 mg potahované tablety

Bílé, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Matever je indikován jako monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se nebo bez sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých a dospívajících od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií.

Matever je indikován jako přídatná terapie

- k léčbě parciálních záchvatů se nebo bez sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce s epilepsií.
- k léčbě myoklonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s juvenilní myoklonickou epilepsií.
- k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Monoterapie pro dospělé a dospívající od 16 let

Doporučená počáteční dávka je 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech užívání má být zvýšena na terapeutickou dávku 500 mg dvakrát denně. Dávka může být dále zvyšována o 250 mg dvakrát denně každé dva týdny v závislosti na klinické odpovědi. Maximální dávka je 1500 mg dvakrát denně.

Přídatná terapie pro dospělé (≥ 18 let) a dospívající (12-17 let) s hmotností alespoň 50 kg

Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby. Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze denní dávku zvýšit až na 1500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

Ukončení léčby

Pokud je nutno léčbu levetiracetamem ukončit, doporučuje se vysazovat jej postupně (např. u dospělých a dospívajících s hmotností nad 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny, u kojenců starších než 6 měsíců, u dětí a dospívajících s hmotností do 50 kg: dávka se má snižovat nejvýše o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny; u kojenců (do 6 měsíců): snížení dávky nemá překročit 7 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů s poruchou renálních funkcí (viz „Porucha funkce ledvin“ níže) se doporučuje dávku upravit.

Porucha funkce ledvin

Denní dávku je nutno individuálně upravit podle renálních funkcí.

Pro dospělé pacienty použijte následující tabulku a dávku upravte odpovídajícím způsobem. Při použití této tabulky dávkování je nutno nejprve stanovit pacientovu clearance kreatininu (CLcr) v ml/min. U dospělých a dospívajících o hmotnosti 50 kg a více lze hodnotu CLcr v ml/min zjistit z hladin kreatininu v séru (mg/dl) s použitím následující rovnice:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{věk (roky)}] \times \text{tělesná hmotnost (kg)}}{72 \times \text{hladina kreatininu v séru (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ u žen})$$

CLcr se poté přepočítá podle následujícího vzorce na plochu povrchu těla („body surface area“, BSA):

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

Úprava dávky u dospělých a dospívajících pacientů s hmotností alespoň 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73m ²)	Dávka a frekvence podávání
Normální	> 80	500-1500 mg dvakrát denně
Lehká	50-79	500-1000 mg dvakrát denně
Střední	30-49	250-750 mg dvakrát denně
Těžká	< 30	250-500 mg dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin (1)	-	500-1000 mg jednou denně (2)

(1) První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat nasycovací dávku 750 mg.

(2) Po dialýze se doporučuje podat dodatečnou dávku 250-500 mg.

U dětí s poruchou funkce ledvin je třeba upravit dávku levetiracetamu podle renálních funkcí, protože clearance levetiracetamu závisí na renálních funkcích. Toto doporučení je založeno na studii s dospělými s poruchou funkce ledvin.

CLcr v ml/min/1,73 m² může být odhadnuta ze stanovení sérového kreatininu (mg/dl) pro mladé dospívající, děti a kojence s použitím následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Výška (cm)} \times k_s}{\text{sérový kreatinin (mg/dl)}}$$

$k_s=0,45$ pro donošené kojence do 1 roku věku; $k_s=0,55$ pro děti mladší než 13 let a dospívající dívky;

$k_s=0,7$ pro dospívající chlapce

Úprava dávkování pro kojence, děti a dospívající pacienty s hmotností nižší než 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání (1)	
		Kojenci od 1 do méně než 6 měsíců	Kojenci 6-23 měsíců, děti a dospívající s hmotností do 50 kg
Normální	>80	7-21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) dvakrát denně	10-30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) dvakrát denně
Lehká	50-79	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) dvakrát denně	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) dvakrát denně
Střední	30-49	3,5-10,5 ml/kg (0,035-0,105 ml/kg) dvakrát denně	5-15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) dvakrát denně
Těžká	<30	3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) dvakrát denně	5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin	--	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) jednou denně (2) (4)	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně (3) (5)

(1) Perorální roztok levetiracetamem se používá pro dávky nižší než 250 mg, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

(2) první den léčby levetiracetamem se doporučuje nasycovací dávka 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

(3) první den léčby levetiracetamem se doporučuje nasycovací dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

(4) po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg).

(5) po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba dávku nijak upravovat.

U nemocných s těžkou poruchou funkce jater může hodnota clearance kreatininu renální nedostatečnost podhodnocovat. Proto při hodnotě clearance kreatininu < 60 ml/min/1,73 m² se doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

Pediatrická populace

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu přípravku podle věku, tělesné hmotnosti pacienta a dávky.

Léková forma tablety není vhodná pro podávání kojencům a dětem do 6 let. U této populace se dává přednost perorálnímu roztoku. Navíc dostupné síly tablet nejsou vhodné pro počáteční léčbu dětí s hmotností do 25 kg, pro pacienty neschopné polykat tablety nebo pro podání nižších dávek než 250 mg. Ve všech těchto případech se používá perorální roztok.

Monoterapie

Bezpečnost a účinnost přípravku Matever u dětí a mladistvých do 16 let nebyly ještě u monoterapie stanoveny.

Nejsou k dispozici žádné údaje.

Přídavná terapie pro kojence ve věku 6-23 měsíců, děti (2-11 let) a mladistvé (12-17 let) s hmotností do 50 kg

Perorální roztok je vhodná léková forma pro kojence a děti mladší než 6 let.

Perorální roztok levetiracetamu se používá pro dávky nižší než 250 mg u dětí od 6 let, pro dávky, které nejsou násobky 250 mg, u kterých doporučeného dávkování nelze dosáhnout podáním více tablet a u pacientů neschopných polykat tablety.

Má by být použita nejnižší účinná dávka. Počáteční dávka pro dítě nebo dospívajícího s hmotností do 25 kg je 250 mg 2x denně s maximální dávkou 750 mg 2x denně. Dávka u dětí s hmotností 50 kg a vyšší je stejná jako u dospělých.

Přídavná terapie pro kojence ve věku od 1 měsíce až do méně než 6 měsíců

U kojenců se používá léková forma perorální roztok.

Způsob podání

Potahované tablety se musí užívat perorálně a zapíjet dostatečným množstvím tekutiny, lze je užívat spolu s jídlem nebo bez něj. Při perorálním podání může pacient vnímat hořkou chuť levetiracetamu. Denní dávka se podává rozdělena do dvou stejných dávek.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo jiné deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce ledvin

Podávání levetiracetamu pacientům s poruchou funkce ledvin si může vyžádat úpravu dávky. U nemocných s těžkou poruchou funkce jater je vhodné před zvolením dávky provést vyšetření renálních funkcí (viz bod 4.2).

Akutní poškození ledvin

Podávání levetiracetamu bylo velmi vzácně spojeno s akutním poškozením funkce ledvin, ke kterému došlo v časovém rozmezí od několika dní do několika měsíců.

Krevní obraz

V souvislosti s podáváním levetiracetamu byly popsány vzácné případy snížení hodnot krevního obrazu (neutropenie, agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a pancytopenie), a to obvykle na začátku léčby. Je vhodné zkontrolovat celkový krevní obraz u pacientů trpících významnou slabostí, horečnatým stavem, opakovanými infekcemi nebo poruchou srážení krve (viz bod 4.8).

Sebevražda

U pacientů léčených antiepileptiky (včetně levetiracetamu) byly hlášeny případy sebevraždy, pokusu o sebevraždu, sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Z tohoto důvodu mají být u pacientů sledovány příznaky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a případně by měla být zvážena jejich vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) se má doporučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky deprese a/nebo sebevražedných představ či chování.

Pediatrická populace

Léková forma tablety není vhodná pro kojence a děti do 6 let.

Dostupné údaje u dětí nenaznačují vliv na růst a pubertu. Avšak dlouhodobý vliv u dětí na učení, inteligenci, růst, endokrinní funkce, pubertu a plodnost není zatím znám.

Pomocné látky

Přípravek Matever 250mg, 750mg obsahuje barvivo E110, které může způsobit alergické reakce. Přípravek Matever 1000 mg obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

Údaje z klinických studií před uvedením na trh provedených u dospělých ukazují, že levetiracetam neovlivňuje sérové koncentrace již podávaných antiepileptik (fenytoin, karbamazepin, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin a primidon) a že tato antiepileptika neovlivňují farmakokinetiku levetiracetamu.

Stejně jako u dospělých není u pediatrických pacientů užívajících levetiracetam do dávky 60 mg/kg/den důkaz o klinicky významných lékových interakcích.

Retrospektivní hodnocení farmakokinetických interakcí u dětí a mladistvých s epilepsií (4 až 17 let) potvrdilo, že přídatná léčba perorálně podávaným levetiracetamem neovlivňuje sérové koncentrace současně podávaného karbamazepinu a valproátu v ustáleném stavu. Údaje však naznačily, že antiepileptika indukující enzymy zvyšující clearance levetiracetamu u dětí o 20 %. Dávku není třeba upravovat.

Probenecid

Bylo zjištěno, že probenecid (500 mg čtyřikrát denně), blokátor renální tubulární sekrece, inhibuje renální clearance primárního metabolitu, ne však levetiracetamu. Koncentrace uvedeného metabolitu však zůstává nízká.

Methotrexát

Při současném podání levetiracetamu a methotrexátu bylo hlášeno snížení clearance methotrexátu, což vede ke zvýšení/prodloužení doby koncentrace methotrexátu v krvi na potenciálně toxické hladiny. Hladiny methotrexátu a levetiracetamu v krvi mají být pečlivě monitorovány u pacientů, kteří užívají současně oba léky.

Perorální kontraceptiva a jiné farmakokinetické interakce

Levetiracetam v dávce 1 000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel); endokrinní parametry (luteinizační hormon a progesteron) se nezměnily. Levetiracetam v dávce 2 000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku digoxinu ani warfarinu. Protrombinové časy se nezměnily. Současné podávání digoxinu, perorálních kontraceptiv ani warfarinu neovlivnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

Laxativa

Byly hlášeny izolované případy snížení účinnosti levetiracetamu, když byl perorální levetiracetam podáván současně s osmotickým projímadlem makrogolem. Proto má být makrogol perorálně užíván alespoň hodinu před užíváním a hodinu po užívání levetiracetamu.

Jídlo a alkohol

Rozsah vstřebávání levetiracetamu nebyl jídlem ovlivněn, ale rychlost vstřebávání se mírně snížila. Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny odborným lékařem. Pokud žena plánuje otěhotnět, další léčbu levetiracetamem je třeba zvážit. Podobně jako je tomu u všech antiepileptik, je nutné vyvarovat se náhlého vysazení levetiracetamu, neboť to může vést k záchvatům typu „breakthrough“, které mohou mít závažné následky pro ženu a nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, má být upřednostňována

monoterapie, protože léčba více antiepileptiky (AE) může souviset s vyšším rizikem vrozených malformací ve srovnání s monoterapií, v závislosti na současně podávané antiepileptické léčbě.

Těhotenství

Velké množství dat z postmarketingového sledování těhotných žen vystavených monoterapii levetiracetamem (více než 1800 žen, z toho u více než 1500 došlo k expozici během 1. trimestru) neukazuje na zvýšené riziko velkých vrozených malformací. O vývoji nervové soustavy dětí vystavených *in utero* monoterapii přípravkem levetiracetamem jsou jen omezené údaje. Současné epidemiologické studie (u asi 100 dětí) však nenaznačují zvýšené riziko poruch nebo zpoždění neurologického vývoje.

Levetiracetam lze v těhotenství podávat, pokud je tato léčba po pečlivém posouzení považována za klinicky potřebnou. V takovém případě se doporučuje užívat nejnižší účinnou dávku.

Fyziologické změny během těhotenství mohou ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během těhotenství byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60 % oproti výchozí koncentraci před začátkem těhotenství). Je nutno zajistit vhodný klinický přístup k těhotným ženám léčeným levetiracetamem.

Kojení

Levetiracetam se vylučuje do mateřského mléka. Proto se kojení nedoporučuje. Pokud však je léčba levetiracetamem během kojení nezbytná, je třeba vzhledem k významu kojení zvážit poměr rizika a přínosu léčby.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl zaznamenán žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3). Klinické údaje nejsou k dispozici, potenciální riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Levetiracetam má zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje..

Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti pociťovat somnolenci nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem, a to zejména na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Proto se u těchto pacientů doporučuje opatrnost při provádění náročnějších aktivit, např. řízení vozidel nebo obsluhování strojů. Pacientům se nedoporučuje řídit nebo obsluhovat stroje, dokud se nezjistí, že jejich schopnost vykonávat tyto činnosti není negativně ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3 416 pacienty léčenými levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí z používání levetiracetamu v otevřených prodloužených studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní profil levetiracetamu je celkově podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce) a z postmarketingových zkušeností jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Nežádoucí účinky jsou řazeny podle klesající závažnosti a jejich frekvence je definována takto : velmi časté: ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	nazofaryngitida			infekce
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie leukopenie	pancytopenie, neutropenie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému				léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS), hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe)
Poruchy metabolismu a výživy		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie
Psychiatrické poruchy		deprese, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/podrážděnost	pokus o sebevraždu, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, emoční labilita/výkyvy nálady, agitovanost	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení
Poruchy nervového systému	somnolence, bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závrať, letargie, třes	amnézie, porucha paměti, porucha koordinace/ataxie, parestezie, porucha pozornosti	choreoatetóza, dyskineze, hyperkineze, poruchy chůze
Poruchy oka			diplopie, rozostřené vidění	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel		
Gastrointestinální poruchy		bolest břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea		pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání, hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema

				multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			svalová slabost, myalgie	rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi*
Poruchy ledvin a močových cest				akutní selhání ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie/únava		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			poranění	

*Prevalence je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí.

Po podání levetiracetamu byly vzácně pozorovány případy encefalopatie. Tyto nežádoucí účinky se obvykle objevily na začátku léčby (po několika dnech až několika měsících) a po přerušení léčby byly reverzibilní.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu.

V několika případech alopecie byla po vysazení levetiracetamu pozorována spontánní úprava stavu.

V některých případech pancytopenie byl zjištěn útlum kostní dřeně

Pediatrická populace

V placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích bylo léčeno levetiracetamem celkem 190 pacientů ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky. Šedesát z těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. U pacientů ve věku 4-16 let bylo celkem 645 pacientů léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích. 233 těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. V obou těchto pediatrických skupinách jsou tyto údaje doplněny o zkušenosti po uvedení levetiracetamu na trh.

Navíc 101 kojenců ve věku do 12 měsíců bylo léčeno v peregistrační studii bezpečnosti. Nebyla identifikována žádná nová bezpečnostní rizika pro kojence s epilepsií mladší než 12 měsíců.

Profil nežádoucích účinků levetiracetamu je většinou podobný ve všech věkových skupinách a ve všech schválených indikacích epilepsie. Výsledky bezpečnosti u pediatrických pacientů v placebem kontrolovaných klinických studiích odpovídaly bezpečnostnímu profilu levetiracetamu u dospělých, s výjimkou behaviorálních a psychiatrických nežádoucích účinků, které byly častější u dětí než u dospělých. U dětí a mladistvých ve věku 4-16 let byly zvracení (velmi časté, 11,2 %), agitovanost (časté, 3,4 %), výkyvy nálady (časté, 2,1 %), emoční labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormální chování (časté, 5,6 %) a letargie (časté, 3,9 %) hlášeny častěji než v ostatních věkových skupinách nebo v celkovém bezpečnostním profilu. U kojenců a dětí ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky byly podrážděnost (velmi časté, 11,7 %) porucha koordinace (časté, 3,3 %) hlášeny častěji než v ostatních věkových skupinách nebo v celkovém bezpečnostním profilu.

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná bezpečnostní pediatrická studie s uspořádáním pro hodnocení noninferiority sledovala kognitivní a neuropsychologické účinky levetiracetamu u 4-16letých dětí s parciálními záchvaty. Ze studie vyplývá, že v populaci léčené podle protokolu („per-protocol“ populace) se levetiracetam nelišil (nebyl inferiorní) od placeba s ohledem na změnu od výchozího stavu ve složeném skóre k hodnocení paměti Leiter-R zahrnujícím pozornost a paměť (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score). Výsledky týkající se chování a emočního fungování

naznačovaly u pacientů léčených levetiracetamem zhoršení, pokud jde o agresivní chování, což bylo měřeno standardizovaným a systematickým způsobem za použití ověřeného nástroje (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Avšak u jedinců, kteří užívali levetiracetam v dlouhodobé otevřené sledovací (follow-up) studii, nedošlo v průměru ke zhoršení chování a emočního fungování; zejména měřítko agresivního chování nebyla horší oproti výchozímu stavu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Symptomy

Při předávkování přípravkem Matever byla pozorována somnolence, agitovanost, agresivita, poruchy vědomí, respirační útlum a kóma.

Léčba předávkování

Po akutním předávkování lze vyprázdnit žaludek výplachem nebo vyvoláním zvracení. Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost odstranění levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárního metabolitu 74 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX14
Léčivá látka, levetiracetam, je pyrrolidonový derivát (S-enantiomer α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamidu), chemicky nesouvisející s léčivými látkami obsaženými v současných antiepileptických přípravcích.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku levetiracetamu stále ještě není plně objasněn. Pokusy *in vitro* a *in vivo* nasvědčují tomu, že levetiracetam nemění ani základní charakteristiky buněk, ani normální přenos nervových vzruchů.

In vitro studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladinu Ca^{2+} v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování Ca^{2+} z intraneuronálních zásob. Levetiracetam navíc částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a beta-karbolíny. Mimoto se levetiracetam v *in vitro* studiích váže na specifické vazebné místo v mozkové tkáni hlodavců. Specifickým vazebným místem je synaptický vezikulární protein 2A, který je považován za součást procesů fúze vezikul a exocytózy neurotransmiterů. Levetiracetam a jeho analoga mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A, což koreluje s jejich potencí k zábraně vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myší. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu před záchvaty ve velkém počtu zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl prokonvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní.

U člověka potvrdila aktivita při parciální i generalizované epilepsii (epileptiformní výboj/fotoparoxysmální odpověď) široké spektrum farmakologického profilu levetiracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přídavná léčba parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, mladistvých, dětí a kojenců ve věku od 1 měsíce s epilepsií:

Účinnost levetiracetamu u dospělých byla prokázána v třech dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích v denní dávce 1 000 mg, 2 000 mg nebo 3 000 mg rozdělené do dvou dílčích dávek. Léčba trvala až 18 týdnů. V analýze sdružených dat bylo procento pacientů, kteří dosáhli snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50 % a více proti počátečnímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7 % (pro 1 000 mg), 31,6 % (pro 2 000 mg) a 41,3 % (pro 3 000 mg) dávky levetiracetamu a 12,6 % u placeba.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (ve věku 4-16 let) byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 198 pacientů s trváním léčby 14 týdnů. V této studii dostávali pacienti levetiracetam ve fixní dávce 60 mg/kg/den (rozdělené do dvou dílčích dávek).

44,6 % pacientů léčených levetiracetamem a 19,6 % pacientů na placebo dosáhlo snížení frekvence parciálních záchvatů za týden proti počátečnímu stavu o 50 % a více. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 11,4 % pacientů bez záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 7,2 % pacientů bylo bez záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

U pediatrických pacientů (ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky) byla účinnost levetiracetamu stanovena ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii, která zahrnovala 116 pacientů a léčba trvala 5 dní. V této studii dostávali pacienti denní dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg nebo 50 mg/kg perorálního roztoku na základě titračního rozpisu podle věku. V této studii byla použita dávka 20 mg/kg/den titrovaná do 40 mg/kg/den pro kojence ve věku jeden měsíc až méně než 6 měsíců, a dávka 25 mg/kg/den titrovaná do 50 mg/kg/den pro děti ve věku 6 měsíců až méně než 4 roky. Celková denní dávka byla podávána rozděleně ve dvou dílčích dávkách.

Primárním měřítkem účinnosti byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu (frekvence respondérů, tj. procento pacientů s ≥ 50 % poklesem průměrné denní frekvence parciálních záchvatů od výchozího stavu), který byl hodnocen zaslepeně centrálním hodnotitelem prostřednictvím 48hodinového video záznamu EEG. Do analýzy účinnosti bylo zahrnuto 109 pacientů, kteří měli nejméně 24hodinové video EEG záznamu v obou obdobích, výchozím i hodnoceném. 43,6 % pacientů léčených levetiracetamem a 19,6 % pacientů na placebo bylo považováno za respondéry. Výsledky se shodují napříč věkovými skupinami. S pokračující dlouhodobou léčbou bylo 8,6 % pacientů bez záchvatů nejméně po dobu 6 měsíců a 7,8 % bylo bez záchvatů nejméně 1 rok. 35 kojenců ve věku pod 1 rok s parciálními záchvaty bylo léčeno v placebem kontrolovaných klinických studiích, kde pouze 13 pacientů bylo ve věku < 6 měsíců.

Monoterapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u pacientů od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií.

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojitě zaslepeném paralelním porovnání noninferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů ve věku 16 let a více s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií. U pacientů musely být přítomny pouze nevyprovokované parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni

k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním v dávce 400-1200 mg/den nebo levetiracetamu v dávce 1 000-3 000 mg/den po dobu až 121 týdnů v závislosti na odpovědi.

Bez záchvatů po dobu 6 měsíců bylo 73,0 % pacientů s levetiracetamem a 72,8 % pacientů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním; korigovaný absolutní rozdíl mezi léčbami byl 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Více než polovina pacientů byla bez záchvatů po dobu 12 měsíců (56,6 % a 58,5 % pacientů s levetiracetamem resp. karbamazepinem s řízeným uvolňováním).

Ve studii odrážející klinickou praxi mohla být vysazena souběžná antiepileptická léčba u části pacientů, kteří odpovíděli na přídatnou léčbu levetiracetamem (36 dospělých pacientů z 69).

Přídatná léčba myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a mladistvých od 12 let.

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů u pacientů od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů. Většina pacientů trpěla juvenilní myoklonickou epilepsií. V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den rozdělené do dvou denních dávek.

58,3 % pacientů léčených levetiracetamem a 23,3 % pacientů na placebo dosáhlo snížení počtu dnů s myoklonickým záchvatem za týden alespoň o 50 %. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 28,6 % pacientů bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 21,0 % pacientů bylo bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

Přídatná léčba primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a mladistvých od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů, která zahrnovala dospělé, mladistvé a omezený počet dětí trpících idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie grand mal se záchvaty po probuzení). V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den u dospělých a mladistvých nebo 60 mg/kg/den u dětí rozdělené do dvou denních dávek.

72,2 % pacientů léčených levetiracetamem a 45,2 % pacientů na placebo dosáhlo snížení frekvence primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů za týden o 50 % a více. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 47,4 % pacientů bez tonicko-klonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 31,5 % pacientů bylo bez tonicko-klonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levetiracetam je vysoce rozpustná látka s vysokou schopností průniku. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. K dispozici nejsou žádné důkazy o větší variabilitě mezi pohlavími, rasami nebo cirkadiánní variabilitě. Farmakokinetický profil u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií je srovnatelný.

Vzhledem k úplnému a lineárnímu vstřebávání lze plazmatické hladiny předvídat na základě perorální dávky levetiracetamu, vyjádřené v mg/kg tělesné hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu tedy není nutno monitorovat.

Byla prokázána významná korelace mezi plazmatickou koncentrací a koncentrací ve slinách u dětí i dospělých (poměr koncentrace ve slinách/koncentrace v plazmě se pohybují v rozmezí 1-1,7 hodiny pro perorální tablety a 4 hodiny po podání pro perorální roztok).

Dospělí a dospívající

Absorpce

Levetiracetam se po perorálním podání rychle vstřebává. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání se blíží 100 %.

Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) jsou dosaženy 1,3 hodiny po podání dávky. Ustáleného stavu se dosahuje po dvou dnech při dávkovacím režimu dvakrát denně.

Maximálních koncentrací (C_{max}) ve výši 31 $\mu\text{g/ml}$ se běžně dosahuje po jednorázové dávce 1 000 mg a 43 $\mu\text{g/ml}$ po opakované dávce 1 000 mg dvakrát denně.

Rozsah vstřebávání nezávisí na dávce a není ovlivněn příjmem potravy.

Distribuce

Žádné údaje o distribuci v tkáních u člověka nejsou k dispozici.

Ani levetiracetam ani jeho primární metabolit se ve významné míře nevážou na bílkoviny krevní plazmy (<10 %). Distribuční objem levetiracetamu je přibližně 0,5-0,7 l/kg, což je hodnota blízká celkovému objemu vody v organismu.

Biotransformace

Levetiracetam není v lidském organismu výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24 % dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoenzymy jaterního cytochromu P_{450} nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla zjištěna v řadě různých tkání včetně krvinek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

Byly zjištěny i dva méně významné metabolity. Jeden byl získán hydroxylací pyrrolidonového jádra (1,6 % dávky) a druhý otevřením pyrrolidonového kruhu (0,9 % dávky). Další neidentifikované složky představovaly pouze 0,6 % dávky.

In vivo nebyla zjištěna žádná enantiomerová interkonverze u levetiracetamu ani u jeho primárního metabolitu.

In vitro bylo zjištěno, že levetiracetam a jeho primární metabolit neinhibují hlavní izoformy jaterního cytochromu P_{450} u člověka (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronyltransferázy (UGT1A1 a UGT1A6) ani epoxidové hydroxylázy. Levetiracetam *in vitro* navíc neovlivňuje glukuronizaci kyseliny valproové. V kulturách lidských hepatocytů měl levetiracetam minimální nebo žádný účinek na CYP1A2, SULT1E1 nebo UGT1A1. Levetiracetam způsoboval mírnou indukci CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakcích s perorálními kontraceptivy, digoxinem a warfarinem neukazují, že by *in vivo* docházelo k významné indukci enzymů. Proto je interakce přípravku Matever s jinými látkami nepravděpodobná.

Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých byl 7 ± 1 hodina a nelišil se podle dávky, způsobu podání ani při opakované aplikaci. Střední hodnota celkové systémové clearance byla 0,96 ml/min/kg.

Hlavní cestou exkrece byla moč, kterou se vylučovalo průměrně 95 % dávky (přibližně 93 % dávky se vyloučilo do 48 hodin). Stolicí se vyloučilo pouze 0,3 % dávky.

Kumulativní vylučování levetiracetamu močí během prvních 48 hodin dosáhlo 66 % dávky; v případě jeho primárního metabolitu 24 % dávky.

Renální clearance levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg a pro ucb L057 metabolit 4,2 ml/min/kg, což ukazuje, že levetiracetam se vylučuje glomerulární filtrací s následnou tubulární reabsorpčí a že primární metabolit se kromě glomerulární filtrace vylučuje i aktivní tubulární sekrecí.

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearancí kreatininu.

Starší pacienti

U starších pacientů je eliminační poločas prodloužen přibližně o 40 % (10 až 11 hodin). To souvisí se snížením renálních funkcí u této populace (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Zdánlivá systémová clearance levetiracetamu a jeho primárního metabolitu koreluje s clearance kreatininu. Proto se u nemocných se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin doporučuje upravit udržovací denní dávku přípravku Matever podle clearance kreatininu (viz bod 4.2).

U anurických dospělých jedinců s terminálním renálním selháním byl poločas mezi dialýzami přibližně 25 hodin a během dialýzy přibližně 3,1 hodin.

Frakční vylučování levetiracetamu během typické 4hodinové dialýzy činilo 51 %.

Porucha funkce jater

U jedinců s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater nedocházelo k žádné významné změně clearance levetiracetamu. U většiny jedinců s těžkou poruchou funkce jater byla clearance levetiracetamu snížena o více než 50 % v důsledku současné poruchy renální funkce (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

Po perorálním podání jedné dávky (20 mg/kg) dětem s epilepsií (6-12 let) byl poločas levetiracetamu 6,0 hodin. Zdánlivá clearance upravená podle tělesné hmotnosti byla přibližně o 30 % vyšší než u dospělých s epilepsií.

Po perorálním podání opakovaných dávek (20-60 mg/kg/den) dětem s epilepsií (4-12 let) byl levetiracetam rychle absorbován. Maximální plazmatické koncentrace bylo dosaženo 0,5 až 1,0 hodinu po podání. Bylo pozorováno lineární a dávce úměrné zvýšení maximální plazmatické koncentrace a plochy pod křivkou. Eliminační poločas byl přibližně 5 hodin. Zdánlivá tělesná clearance byla 1,1 ml/min/kg.

Kojenci a děti (1 měsíc – 4 roky)

Po jednorázovém podání (20 mg/kg) perorálního roztoku 100 mg/ml dětem s epilepsií (1 měsíc – 4 roky) byl levetiracetam rychle absorbován a maximální plazmatická koncentrace byla pozorována přibližně 1 hodinu po podání. Farmakokinetické výsledky ukazují, že eliminační poločas je u dětí kratší (5,3 hodiny) než u dospělých (7,2 hodiny), a že zdánlivá clearance u dětí je rychlejší (1,5 ml/min/kg) než u dospělých (0,96 ml/min/kg).

V analýze populační farmakokinetiky provedené u pacientů ve věku od 1 měsíce do 16 let korelovala tělesná hmotnost významně se zdánlivou clearance (clearance narůstala se zvýšením tělesné hmotnosti), a se zdánlivým distribučním objemem. Na oba parametry měl vliv také věk. Tento účinek byl výraznější u mladších kojenců, ustupoval se zvyšujícím se věkem a kolem 4 let věku se stal zanedbatelným.

V obou analýzách populační farmakokinetiky došlo k asi 20% zvýšení zdánlivé clearance levetiracetamu, když byl levetiracetam podáván spolu s antiepileptiky, která indukují tvorbu enzymů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly zjištěny u potkanů a v menší míře u myší, při expozici podobným hladinám jako u člověka a s potenciálním významem pro použití v klinické praxi, byly jaterní změny naznačující adaptivní odpověď, jako je zvýšená hmotnost a centrilobulární hypertrofie, infiltrace tuku a zvýšená hladina jaterních enzymů v plazmě.

U potkanů nebyly při dávkách až 1 800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m² nebo expozici) pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu samců ani samic nebo reprodukční výkonnost u rodičů a první generace potomků.

Dvě studie embryo-fetálního vývoje (EFV studie) byly provedeny u potkanů s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/den. Při dávce 3 600 mg/kg/den došlo pouze v jedné z těchto dvou EFV studií k nepatrnému snížení fetální hmotnosti, spojenému s hraničním nárůstem počtu skeletálních variant/menších anomálií. Nedošlo k žádnému ovlivnění embryomortality ani ke zvýšení výskytu malformací. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků) byla 3 600 mg/kg/den pro březí samice potkanů (12násobek maximální doporučené denní dávky u člověka při přepočtu na mg/m²) a 1 200 mg/kg/den pro plody.

Čtyři studie embryo-fetálního vývoje byly provedeny u králíků s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/den. Dávka 1 800 mg/kg/den vedla ke značné toxicitě u samic-matek a ke snížení fetální hmotnosti, spojenému se zvýšeným výskytem plodů s kardiovaskulárními/skeletálními anomáliemi. NOAEL byla < 200 mg/kg/den pro samice-matky a 200 mg/kg/den pro plody (odpovídá maximální doporučené denní dávce u člověka při přepočtu na mg/m²).

Studie perinatálního a postnatálního vývoje byla provedena u potkanů s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/den. NOAEL byla ≥1 800 mg/kg/den pro samice F0, stejně jako pro přežití, růst a vývoj mláďat F1 až do odstavení (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka při přepočtu na mg/m²).

Studie s novorozenci a mláďaty zvířat neukázaly u psů a potkanů žádné nežádoucí účinky na standardní cílové parametry vývoje a maturace při dávkách do 1 800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u člověka při přepočtu na mg/m²).

Posouzení rizika pro životní prostředí

Při používání přípravku Matever v souladu s informacemi o přípravku není ovlivnění životního prostředí pravděpodobné (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon typ A
Hyprolosa

Potahová vrstva

Matever 250 mg potahované tablety

Potahová vrstva (modrá):
Hypromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Propylenglykol (E1520)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Hlinitý lak oranžové žlutí (E110)
Hlinitý lak chinolinové žlutí (E104).

Matever 500 mg potahované tablety

Potahová vrstva (žlutá):
Hyprolosa (E463)
Hypromelosa (E464)
Propylenglykol (E1520)
Hlinitý lak chinolinové žluti (E104)
Kyselina sorbová (E200)
Sorbitan-oleát (E494)
Oxid titaničitý (E171)
Vanilin.

Matever 750 mg potahované tablety

Potahová vrstva (oranžová):
Hypromelosa (E464)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Hlinitý lak oranžové žluti (E110)
Červený oxid železitý (E172)
Makrogol 4000
Oxid titaničitý (E171).

Matever 1000 mg potahované tablety

Potahová vrstva (bílá):
Hypromelosa (E464)
Monohydrát laktosy
Makrogol 4000
Oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Matever 250 mg potahované tablety

PVC/PE/PVDC/Al blistry, které jsou vloženy do papírové krabičky obsahující 20, 30, 50, 60, 100 potahovaných tablet a multipack (vícečetné balení) obsahuje 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

Matever 500 mg potahované tablety

PVC/PE/PVDC/Al blistry, které jsou vloženy do papírové krabičky obsahující 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 potahovaných tablet a multipack (vícečetné balení) obsahuje 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

Matever 750 mg potahované tablety

PVC/PE/PVDC/Al blistry, které jsou vloženy do papírové krabičky obsahující 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 potahovaných tablet a multipack (vícečetné balení) obsahuje 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

Matever 1000 mg potahované tablety

PVC/PE/PVDC/Al blistry, které jsou vloženy do papírové krabičky obsahující 10, 20, 30, 50, 60, 100 potahovaných tablet a multipack (vícečetné balení) obsahuje 200(2 balení po 100) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní požadavky na likvidaci

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.,

153 51 Pallini

Attiki, Řecko

Tel.: +30 210 66 04 300

Fax: +30 210 66 66 749

8. REGISTRAČNÍ ČÍSL(O)A

Matever 250 mg potahované tablety

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 potahované tablety

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 potahované tablety

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 potahované tablety

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. října 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 29 červen 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Matever 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje levetiracetamum 500 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 3,81 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý bezbarvý koncentrát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Matever je indikován jako monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se nebo bez sekundární generalizac nebo bez ní u dospívajících a od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií.

Matever je indikován jako přídatná terapie

- k léčbě parciálních záchvatů se nebo bez sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí od 4 let s epilepsií.
- k léčbě myoklonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s juvenilní myoklonickou epilepsií.
- k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

Matever koncentrát je alternativou pro pacienty, u kterých není dočasně možné perorální podávání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba přípravkem Matever může být zahájena buď intravenózním nebo perorálním podáním.

Přechod z intravenózního na perorální podání a naopak může být proveden přímo bez titrace. Celková denní dávka a dávkovací interval mají být zachovány.

Matever je indikován jako monoterapie k léčbě parciálních záchvatů se nebo bez sekundární generalizac nebo bez ní u dospělých a dospívajících od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií.

Matever je indikován jako přídatná terapie

- k léčbě parciálních záchvatů se nebo bez sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce s epilepsií.

- k léčbě myoklonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s juvenilní myoklonickou epilepsií.
- k léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

Monoterapie pro dospělé a dospívající od 16 let

Doporučená počáteční dávka je 250 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech užívání by měla být zvýšena na terapeutickou dávku 500 mg dvakrát denně. Dávka může být dále zvyšována o 250 mg dvakrát denně každé dva týdny v závislosti na klinické odpovědi. Maximální dávka je 1500 mg dvakrát denně.

Přídavná terapie pro dospělé (≥18 let) a dospívající (12-17 let) s hmotností alespoň 50 kg

Počáteční terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denně. S touto dávkou lze začít první den léčby. Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze dávku zvýšit až na 1 500 mg dvakrát denně. Dávku lze zvyšovat nebo snižovat po 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny.

Délka léčby

Nejsou žádné zkušenosti s intravenózním podáváním levetiracetamu trvajícím déle než 4 dny.

Ukončení léčby

Pokud je nutno léčbu levetiracetamem ukončit, doporučuje se vysazovat jej postupně (např. u dospělých a dospívajících s hmotností nad 50 kg: snižování o 500 mg dvakrát denně každé dva až čtyři týdny, u dětí a dospívajících s hmotností do 50 kg: dávka se má snižovat nejvýše o 10 mg/kg dvakrát denně každé dva týdny).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (65 let a starší)

U starších pacientů s poruchou renálních funkcí (viz „Porucha funkce ledvin“ níže) se doporučuje dávku upravit.

Porucha funkce ledvin

Denní dávku je nutno upravit podle renálních funkcí individuálně.

Pro dospělé pacienty použijte následující tabulku a dávku upravte odpovídajícím způsobem. Při použití této tabulky dávkování je nutno nejprve stanovit pacientovu clearance kreatininu (CLcr) v ml/min. U dospělých a dospívajících o hmotnosti 50 kg a více lze hodnotu CLcr v ml/min zjistit z hladin kreatininu v séru (mg/dl) s použitím následující rovnice:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{věk (roky)}] \times \text{tělesná hmotnost (kg)}}{72 \times \text{hladina kreatininu v séru (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ u žen})$$

CLcr se poté přepočítá podle následujícího vzorce na plochu povrchu těla („body surface area“, BSA):

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

Úprava dávky u dospělých a dospívajících pacientů s hmotností alespoň 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání
Normální	> 80	500-1 500 mg dvakrát denně
Lehká	50-79	500-1 000 mg dvakrát denně
Střední	30-49	250-750 mg dvakrát denně
Těžká	< 30	250-500 mg dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin ⁽¹⁾	-	500-1 000 mg jednou denně ⁽²⁾

⁽¹⁾ První den léčby levetiracetamem se doporučuje podat nasycovací dávku 750 mg.

⁽²⁾ Po dialýze se doporučuje podat dodatečnou dávku 250-500 mg.

U dětí s poruchou ledvin je třeba upravit dávku levetiracetamu podle renálních funkcí, protože clearance levetiracetamu závisí na renálních funkcích. Toto doporučení je založeno na studii dospělých s poruchou funkce ledvin.

CLcr v ml/min/1,73 m² může být odhadnuta ze stanovení sérového kreatininu (mg/dl) pro mladé dospívající a děti s použitím následujícího vzorce (Schwartzův vzorec):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Výška (cm)} \times \text{ks}}{\text{sérový kreatinin (mg/dl)}}$$

ks=0,55 pro děti mladší než 13 let a dospívající dívky; ks=0,7 pro dospívající chlapce

Úprava dávkování pro děti a dospívající pacienty s hmotností do 50 kg s poruchou renálních funkcí:

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvence podávání ⁽¹⁾
		Děti od 4 let a dospívající s hmotností do 50 kg
Normální	>80	10-30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) dvakrát denně
Mírný	50-79	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) dvakrát denně
Středně těžký	30-49	5-15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) dvakrát denně
Těžký	<30	5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) dvakrát denně
Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin	--	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) jednou denně ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ Nasycovací dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg) se doporučuje první den léčby levetiracetamem.

⁽²⁾ Po dialýze se doporučuje dodatečná dávka 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou jaterních funkcí jaterní clearance kreatininu třeba dávku nijak upravovat. U nemocných s těžkou poruchou funkce jater může hodnota clearance kreatininu renální nedostatečnost podhodnocovat. Proto se při hodnotě clearance kreatininu <60 ml/min/1,73 m² doporučuje snížit denní udržovací dávku o 50 %.

Pediatrická populace

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu, velikost balení a sílu přípravku podle věku, tělesné hmotnosti pacienta a dávky.

Monoterapie

Bezpečnost a účinnost přípravku Matever u dětí a mladistvých do 16 let nebyly u monoterapie ještě stanoveny.

Nejsou k dispozici žádné údaje.

Přídavná terapie pro děti (4-11 let) a mladistvé (12-17 let) s hmotností do 50 kg

Počáteční terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denně.

Podle klinické odpovědi a snášenlivosti lze dávku zvýšit až na 30 mg/kg dvakrát denně. Změna dávky nemá překročit zvýšení nebo snížení o 10 mg/kg dvakrát denně každé 2 týdny. Má být použita nejnižší účinná dávka.

Dávka u dětí s hmotností 50 kg a vyšší je stejná jako u dospělých.

Doporučená dávka pro děti a mladistvé:

Hmotnost	Počáteční dávka: 10 mg/kg dvakrát denně	Maximální dávka: 30 mg/kg dvakrát denně
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dvakrát denně	450 mg dvakrát denně
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dvakrát denně	600 mg dvakrát denně
25 kg	250 mg dvakrát denně	750 mg dvakrát denně
od 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrát denně	1 500 mg dvakrát denně

⁽¹⁾ U dětí s hmotností 25 kg nebo méně má být léčba přednostně zahájena perorálním roztokem levetiracetamu 100 mg/ml.

⁽²⁾ Dávka u dětí a dospívajících s hmotností od 50 kg je stejná jako u dospělých.

Přídavná terapie pro kojence a děti mladší 4 let

Bezpečnost a účinnost infuzního koncentráту přípravku Matever u kojenců a dětí do 4 let nebyly ještě stanoveny. V současné době dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale nebylo rozhodnuto o dávkování.

Způsob podání

Koncentrát přípravku Matever je určen jen k intravenóznímu podání a doporučená dávka musí být zředěna nejméně ve 100 ml kompatibilního rozpouštědla a podána intravenózně v 15minutové infuzi (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo jiné deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Renální insuficience

Podávání levetiracetamu pacientům s poruchou funkce ledvin si může vyžádat úpravu dávky. U nemocných s těžkou poruchou funkce jater je vhodné před zvolením dávky provést vyšetření renálních funkcí (viz bod 4.2).

Akutní poškození ledvin

Podávání levetiracetamu bylo velmi vzácně spojeno s akutním poškozením funkce ledvin, ke kterému došlo v časovém rozmezí od několika dní do několika měsíců.

Krevní obraz

V souvislosti s podáváním levetiracetamu byly popsány vzácné případy snížení hodnot krevního obrazu (neutropenie, agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a pancytopenie), a to obvykle na začátku

lěčby. Je vhodné zkontrolovat celkový krevní obraz u pacientů trpících významnou slabostí, horečnatým stavem, opakovanými infekcemi nebo poruchou srážení krve (viz bod 4.8).

Sebevražda

U pacientů léčených antiepileptiky (včetně levetiracetamu) byly hlášeny případy sebevraždy, pokusu o sebevraždu, sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

U pacientů by z tohoto důvodu měly být sledovány známky deprese a/nebo sebevražedných představ a chování a měla by být případně zvážena vhodná léčba. Pacientům (a jejich ošetřujícím osobám) se má doporučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u pacientů projeví známky deprese a/nebo sebevražedných představ či chování.

Pediatrická populace

Dostupné údaje u dětí nenaznačují vliv na růst a pubertu. Avšak dlouhodobý vlivu dětí na učení, inteligenci, růst, endokrinní funkce, pubertu a plodnost zatím není znám.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 57.21 mg sodíku v maximální jednotlivé dávce, což odpovídá 2.86 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antiepileptika

Údaje z klinických studií před uvedením na trh provedených u dospělých ukazují, že přípravkem levetiracetamu neovlivňuje sérové koncentrace již podávaných antiepileptik (fenytoin, karbamazepin, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin a primidon) a že tato antiepileptika neovlivňují farmakokinetiku levetiracetamu.

Stejně jako u dospělých není u pediatrických pacientů užívajících levetiracetam do dávky 60 mg/kg/den důkaz o klinicky významných lékových interakcích. Retrospektivní hodnocení farmakokinetických interakcí u dětí a mladistvých s epilepsií (4 až 17 let) potvrdilo, že přídatná léčba perorálně podávaným levetiracetamem neovlivňuje sérové koncentrace současně podávaného karbamazepinu a valproátu v ustáleném stavu. Údaje však naznačily, že antiepileptika indukující enzymy, zvyšují clearance levetiracetamu u dětí o 20 %. Dávku není třeba upravovat.

Probenecid

Bylo zjištěno, že probenecid (500 mg čtyřikrát denně), blokátor renální tubulární sekrece, inhibuje renální clearance primárního metabolitu, ne však přímo levetiracetamu. Koncentrace uvedeného metabolitu však zůstává nízká.

Methotrexát

Při současném podání levetiracetamu a methotrexátu bylo hlášeno snížení clearance methotrexátu, což vede ke zvýšení/prodloužení doby koncentrace methotrexátu v krvi na potenciálně toxické hladiny. Hladiny methotrexátu a levetiracetamu v krvi mají být pečlivě monitorovány u pacientů, kteří užívají současně oba léky.

Perorální kontraceptiva a jiné farmakokinetické interakce

Levetiracetam v dávce 1 000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel); endokrinní parametry (luteinizační hormon a progesteron) se nezměnily. Levetiracetam v dávce 2 000 mg denně neměl vliv na farmakokinetiku digoxinu ani

warfarinu. Protrombinové časy se nezměnily. Současné podávání digoxinu, perorálních kontraceptiv ani warfarinu neovlivnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

Alkohol

Nejsou k dispozici žádné údaje o interakci levetiracetamu s alkoholem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny odborným lékařem. Pokud žena plánuje otěhotnět, další léčbu levetiracetamem je třeba zvážit. Podobně jako je tomu u všech antiepileptik, je nutné vyvarovat se náhlého vysazení levetiracetamu, neboť to může vést k záchvatům typu „breakthrough“, které mohou mít závažné následky pro ženu a nenarozené dítě. Kdykoli je to možné, má být upřednostňována monoterapie, protože léčba více antiepileptiky (AE) může souviset s vyšším rizikem vrozených malformací ve srovnání s monoterapií, v závislosti na současně podávané antiepileptické léčbě.

Těhotenství

Velké množství dat z postmarketingového sledování těhotných žen vystavených monoterapii levetiracetamem (více než 1800 žen, z toho u více než 1500 došlo k expozici během 1. trimestru) neukazuje na zvýšené riziko velkých vrozených malformací. O vývoji nervové soustavy dětí vystavených *in utero* monoterapii přípravkem levetiracetamem jsou jen omezené údaje. Současné epidemiologické studie (u asi 100 dětí) však nenaznačují zvýšené riziko poruch nebo zpoždění neurologického vývoje.

Levetiracetam lze v těhotenství podávat, pokud je tato léčba po pečlivém posouzení považována za klinicky potřebnou. V takovém případě se doporučuje užívat nejnižší účinnou dávku.

Fyziologické změny během těhotenství mohou ovlivnit koncentraci levetiracetamu. Během těhotenství byly zaznamenány případy snížené koncentrace levetiracetamu v plazmě. K výraznějšímu poklesu docházelo během třetího trimestru (v tomto období byla koncentrace levetiracetamu v plazmě snížena až o 60 % proti výchozí koncentraci před začátkem těhotenství). Je nutno zajistit vhodný klinický přístup k těhotným ženám léčeným levetiracetamem.

Kojení

Levetiracetam se vylučuje do mateřského mléka. Proto se kojení nedoporučuje. Pokud však je léčba levetiracetamem během kojení nezbytná, je třeba vzhledem k významu kojení zvážit poměr rizika a přínosu léčby.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl zaznamenán žádný vliv na fertilitu (viz bod 5.3). Klinické údaje nejsou k dispozici, potenciální riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Levetiracetam má zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k možné rozdílné individuální citlivosti mohou někteří pacienti pociťovat somnolenci nebo jiné příznaky související s centrálním nervovým systémem, a to zejména na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Proto se u těchto pacientů doporučuje při provádění náročnějších aktivit, např. řízení vozidel nebo obsluhování strojů opatrnost. Pacientům se nedoporučuje řídit nebo obsluhovat stroje, dokud se nezjistí, že jejich schopnost vykonávat tyto činnosti není negativně ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazofaryngitida, somnolence, bolest hlavy, únava a závratě. Profil nežádoucích účinků uvedený níže je založen na analýze souhrnných placebem kontrolovaných klinických studií ve všech studovaných indikacích s celkem 3 416 pacienty léčenými

levetiracetamem. Tyto údaje pocházejí z používání levetiracetamu v otevřených prodloužených studiích i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Bezpečnostní profil levetiracetamu je celkově podobný ve všech věkových skupinách (dospělí i pediatričtí pacienti) a ve všech schválených indikacích epilepsie. Since there was limited exposure for levetiracetam intravenous use and since oral and intravenous formulations are bioequivalent, the safety information of levetiracetam intravenous will rely on levetiracetam oral use.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií (u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce) a z postmarketingových zkušeností jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Nežádoucí účinky jsou řazeny podle klesající závažnosti a jejich frekvence je definována takto : velmi časté: ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

<u>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</u>	<u>Frekvence</u>			
	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Infekce a infestace	nazofaryngitida			infekce
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie leukopenie	pancytopenie, neutropenie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému				léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), hypersenzitivita (včetně angioedému a anafylaxe)
Poruchy metabolismu a výživy		anorexie	snížení tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti	hyponatremie
Psychiatrické poruchy		deprese, hostilita/agresivita, anxieta, insomnie, nervozita/ podrážděnost	pokus o sebevraždu, sebevražedné představy, psychotická porucha, abnormální chování, halucinace, hněv, stav zmatenosti, panická ataka, emoční labilita/výkyvy nálady, agitovanost	dokonaná sebevražda, poruchy osobnosti, abnormální myšlení
Poruchy nervového systému	somnolence, bolest hlavy	konvulze, porucha rovnováhy, závrať, letargie, třes	amnézie, porucha paměti, porucha koordinace/ataxie, parestezie, porucha pozornosti	choreoatetóza, dyskineze, hyperkineze, poruchy chůze
Poruchy oka			diplopie, rozostřené vidění	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Respirační, hrudní		kašel		

a mediastinální poruchy				
Gastrointestinální poruchy		bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zvracení, nauzea,		pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			abnormální výsledky jaterních funkčních testů	jaterní selhání, hepatitida,
Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka	alopecie, ekzém, pruritus	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			svalová slabost, myalgie	rabdomyolýza a zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v krvi*
Poruchy ledvin a močových cest				akutní selhání ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie/únava		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			poranění	

* Prevalence je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí.

Po podání levetiracetamu byly vzácně pozorovány případy encefalopatie. Tyto nežádoucí účinky se obvykle objevily na začátku léčby (po několika dnech až několika měsících) a po přerušení léčby byly reverzibilní.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Riziko anorexie je vyšší při současném podávání levetiracetamu a topiramátu. V několika případech alopecie byla po vysazení levetiracetamu pozorována spontánní úprava stavu.

V některých případech pancytopenie byl zjištěn útlum kostní dřeně

Pediatrická populace

V placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích bylo léčeno levetiracetamem celkem 190 pacientů ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky. Šedesát z těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. U pacientů ve věku 4-16 let bylo celkem 645 pacientů léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích. 233 těchto pacientů bylo léčeno levetiracetamem v placebem kontrolovaných studiích. V obou těchto pediatrických skupinách jsou tyto údaje doplněny o zkušenosti po uvedení levetiracetamu na trh.

Navíc 101 kojenců ve věku do 12 měsíců bylo léčeno v poregistrační studii bezpečnosti. Nebyla identifikována žádná nová bezpečnostní rizika pro kojence s epilepsií mladší než 12 měsíců.

Profil nežádoucích účinků levetiracetamu je většinou podobný ve všech věkových skupinách a ve všech schválených indikacích epilepsie. Výsledky bezpečnosti u pediatrických pacientů v placebem

kontrolovaných klinických studiích odpovídaly s bezpečnostnímu profilu levetiracetamu u dospělých, s výjimkou behaviorálních a psychiatrických nežádoucích účinků, které byly častější u dětí než u dospělých. U dětí a mladistvých ve věku 4-16 let byly zvracení (velmi časté, 11,2 %), agitovanost (časté, 3,4 %), výkyvy nálady (časté, 2,1 %), emoční labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormální chování (časté, 5,6 %) a letargie (časté, 3,9 %) hlášeny častěji než v ostatních věkových skupinách nebo v celkovém bezpečnostním profilu. U kojenců a dětí ve věku 1 měsíc až méně než 4 roky byly podrážděnost (velmi časté, 11,7 %) porucha koordinace (časté, 3,3 %) hlášeny častěji než v ostatních věkových skupinách nebo v celkovém bezpečnostním profilu.

Dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná bezpečnostní pediatrická studie s uspořádáním pro hodnocení noninferiority sledovala kognitivní a neuropsychologické účinky levetiracetamu u 4-16letých dětí s parciálními záchvaty. Ze studie vyplývá, že v populaci léčené podle protokolu se levetiracetam s ohledem na změnu od výchozího stavu ve skóre Leiter-R na pozornost a paměť, složeném skóre k hodnocení paměti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score) neodlišoval (nebyl inferiorní) než placebo. Výsledky týkající se chování a emočního fungování naznačovaly u pacientů léčených levetiracetamem zhoršení, pokud jde o agresivní chování, což bylo měřeno standardizovaným a systematickým způsobem za použití ověřeného sledovací (follow-up) (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist). Avšak u jedinců, kteří užívali levetiracetam v dlouhodobé otevřené sledovací (follow-up) studii, nedošlo v průměru ke zhoršení chování a emočního fungování; zejména měřítko agresivního chování nebyla horší oproti výchozímu stavu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Symptomy

Při předávkování přípravkem Matever byla pozorována somnolence, agitovanost, agresivita, poruchy vědomí, respirační útlum a kóma.

Léčba předávkování

Žádné specifické antidotum levetiracetamu není k dispozici. Léčba předávkování je symptomatická a může zahrnovat i hemodialýzu. Účinnost odstranění levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárního metabolitu 74 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX14
Léčivá látka, levetiracetam, je pyrrolidonový derivát (S-enantiomer α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamidu), chemicky nesouvisející s léčivými látkami obsaženými v současných antiepileptických přípravcích.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku levetiracetamu stále ještě není plně objasněn. Pokusy *in vitro* a *in vivo* nasvědčují tomu, že levetiracetam nemění ani základní charakteristiky buněk, ani normální přenos nervových vzruchů.

In vitro studie ukazují, že levetiracetam ovlivňuje hladinu Ca^{2+} v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování Ca^{2+} z intraneuronálních zásob. Levetiracetam navíc částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a beta-karboliny. Mimoto se levetiracetam v *in vitro* studiích váže na specifické vazebné místo v mozkové tkáni hlodavců. Specifickým vazebným místem je synaptický vezikulární protein 2A, který je považován za součást procesů fúze vezikul a exocytózy neurotransmiterů. Levetiracetam a jeho analoga mají různou afinitu k vazbě na synaptický vezikulární protein 2A, což koreluje s jejich potencí k zabraňování vzniku záchvatů v audiogenních modelech epilepsie u myší. Uvedené nálezy naznačují, že interakce mezi levetiracetamem a synaptickým vezikulárním proteinem 2A by mohla přispívat k jeho antiepileptickému účinku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu před záchvaty ve velkém počtu zvířecích modelů parciálních a primárně generalizovaných záchvatů, aniž by měl pro-konvulzivní účinky. Primární metabolit je neaktivní.

U člověka potvrdila aktivita při parciální i generalizované epilepsii (epileptiformní výboj/fotoparoxysmální odpověď) široké spektrum farmakologického profilu levetiracetamu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přídavná léčba parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, mladistvých a dětí ve věku od 4 let s epilepsií:

Účinnost levetiracetamu u dospělých byla prokázána v třech dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích v denních dávkách 1 000 mg, 2 000 mg nebo 3 000 mg rozdělených do dvou dílčích dávek. Léčba trvala až 18 týdnů. V analýze sdružených dat bylo procento pacientů, kteří dosáhli snížení frekvence parciálních záchvatů za týden o 50 % a více proti počátečnímu stavu při stabilní dávce (12/14 týdnů) 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientů s 1 000 mg, 2 000 mg resp. 3 000 mg levetiracetamu a 12,6 % u placeba.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (4-16 let) byla účinnost levetiracetamu prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii, do které bylo zařazeno 198 pacientů s trváním léčby 14 týdnů. V této studii dostávali pacienti levetiracetam ve fixní dávce 60 mg/kg/den (rozdělené do dvou dílčích dávek). 44,6 % pacientů léčených levetiracetamem a 19,6 % pacientů na placebo dosáhlo snížení frekvence parciálních záchvatů za týden proti počátečnímu stavu o 50 % a více. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 11,4 % pacientů bez záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 7,2 % pacientů bylo bez záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

35 kojenců ve věku pod 1 rok s parciálními záchvaty bylo léčeno v placebem kontrolovaných klinických studiích, kde pouze 13 pacientů bylo ve věku < 6 měsíců.

Monoterapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u pacientů od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií.

Účinnost levetiracetamu v monoterapii byla prokázána ve dvojitě zaslepeném paralelním porovnání noninferiority s karbamazepinem s řízeným uvolňováním u 576 pacientů ve věku 16 let a více s nově nebo nedávno diagnostikovanou epilepsií. U pacientů musely být přítomny pouze nevyprovokované parciální záchvaty nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti byli randomizováni k užívání karbamazepinu s řízeným uvolňováním v dávce 400-1 200 mg/den nebo levetiracetamu v dávce 1 000-3 000 mg/den po dobu až 121 týdnů v závislosti na odpovědi. Bez záchvatů po dobu 6 měsíců bylo 73,0 % pacientů s levetiracetamem a 72,8 % pacientů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním; korigovaný absolutní rozdíl mezi léčbami byl 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Více než

polovina pacientů byla bez záchvatů po dobu 12 měsíců (56,6 % pacientů s levetiracetamem a 58,5 % pacientů s karbamazepinem s řízeným uvolňováním).

Ve studii odrážející klinickou praxi mohla být vysazena souběžná antiepileptická léčba u části pacientů, kteří odpověděli na přídatnou léčbu levetiracetamem (36 dospělých pacientů z 69).

Přídatná léčba myoklonických záchvatů u juvenilní myoklonické epilepsie u dospělých a mladistvých od 12 let.

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii trvající 16 týdnů u pacientů od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií s myoklonickými záchvaty u různých syndromů. Většina pacientů trpěla juvenilní myoklonickou epilepsií. V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den rozdělené do dvou denních dávek. 58,3 % pacientů léčených levetiracetamem a 23,3 % pacientů na placebo dosáhlo snížení počtu dnů s myoklonickým záchvatem za týden alespoň o 50 %. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 28,6 % pacientů bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 21,0 % pacientů bylo bez myoklonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

Přídatná léčba primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u dospělých a mladistvých od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií

Účinnost levetiracetamu byla prokázána ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů, která zahrnovala dospělé, mladistvé a omezený počet dětí trpících idiopatickou generalizovanou epilepsií s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTC) u různých syndromů (juvenilní myoklonická epilepsie, juvenilní epilepsie s absencemi, dětská epilepsie s absencemi nebo epilepsie grand mal se záchvaty po probuzení). V této studii byl levetiracetam užíván v dávce 3 000 mg/den u dospělých a mladistvých nebo 60 mg/kg/den u dětí rozdělené do dvou denních dávek. 72,2 % pacientů léčených levetiracetamem a 45,2 % pacientů na placebo dosáhlo snížení frekvence primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů za týden o 50 % a více. Při pokračující dlouhodobé léčbě bylo 47,4 % pacientů bez tonicko-klonických záchvatů po dobu alespoň 6 měsíců a 31,5 % pacientů bylo bez tonicko-klonických záchvatů po dobu alespoň 1 roku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil byl charakterizován po perorálním podání. Jednotlivá dávka 1 500 mg levetiracetamu naředěná ve 100 ml kompatibilního rozpouštědla a podaná intravenózně během 15 minut je bioekvivalentní s 1 500 mg levetiracetamu užitého perorálně ve třech tabletách po 500 mg.

Hodnoceny byly intravenózní dávky do 4 000 mg naředěné ve 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného podané infuzí během 15 minut a dávky do 2 500 mg naředěné ve 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného podané infuzí během 5 minut. Farmakokinetický ani bezpečnostní profil neprokázal žádné bezpečnostní riziko.

Levetiracetam je vysoce rozpustná látka s vysokou schopností průniku. Farmakokinetický profil je lineární s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Při opakovaném podávání nedochází ke změně clearance. Na čase nezávislý farmakokinetický profil levetiracetamu byl potvrzen i po podání 1 500 mg v intravenózní infuzi dvakrát denně po dobu 4 dnů.

K dispozici nejsou žádné důkazy o větší variabilitě mezi pohlavími, rasami nebo cirkadiánní variabilitě. Farmakokinetický profil u zdravých dobrovolníků a pacientů s epilepsií je srovnatelný.

Dospělí a dospívající

Distribuce

Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) pozorovaná u 17 subjektů po jednorázovém intravenózním podání 1 500 mg v 15minutové infuzi byl 51 ± 19 $\mu\text{g/ml}$ (aritmetický průměr \pm směrodatná odchylka)

Žádné údaje o distribuci v tkáních člověka nejsou k dispozici.

Ani levetiracetam ani jeho primární metabolit se ve významné míře nevážou na bílkoviny krevní plazmy (<10 %). Distribuční objem levetiracetamu je přibližně 0,5-0,7 l/kg, což je hodnota blízká celkovému objemu vody v organismu.

Biotransformace

Levetiracetam není v lidském organismu výrazně metabolizován. Hlavní metabolickou cestou (24 % dávky) je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny. Izoenzymy jaterního cytochromu P₄₅₀ nepodporují vznik primárního metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidové skupiny byla zjištěna v řadě různých tkání včetně krvinek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neaktivní.

Byly zjištěny i dva méně významné metabolity. Jeden byl získán hydroxylací pyrrolidonového jádra (1,6 % dávky) a druhý otevřením pyrrolidonového kruhu (0,9 % dávky). Další neidentifikované složky představovaly pouze 0,6 % dávky.

In vivo nebyla zjištěna žádná enantiomerová interkonverze u levetiracetamu ani u jeho primárního metabolitu.

In vitro bylo zjištěno, že levetiracetam a jeho primární metabolit neinhibují hlavní izoformy jaterního cytochromu P₄₅₀ u člověka (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronyltransferázy (UGT1A1 a UGT1A6) ani epoxidové hydroxylázy. Levetiracetam *in vitro* navíc neovlivňuje glukuronizaci kyseliny valproové.

V kulturách lidských hepatocytů měl levetiracetam minimální nebo žádný účinek na CYP1A2, SULT1E1 nebo UGT1A1. Levetiracetam způsoboval mírnou indukci CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakcích s perorálními kontraceptivy, digoxinem a warfarinem neukazují, že by *in vivo* docházelo k významné indukci enzymů. Proto je interakce přípravku Matever s jinými látkami nepravděpodobná.

Eliminace

Plazmatický poločas u dospělých byl 7±1 hodina a nelišil se podle dávky, způsobu podání ani při opakované aplikaci. Střední hodnota celkové systémové clearance byla 0,96 ml/min/kg.

Hlavní cestou exkrece byla moč, kterou se vylučovalo průměrně 95 % dávky (přibližně 93 % dávky se vyloučilo do 48 hodin). Stolicí se vyloučilo pouze 0,3 % dávky.

Kumulativní vylučování levetiracetamu močí během prvních 48 hodin dosáhlo 66 % dávky; v případě jeho primárního metabolitu 24 % dávky.

Renální clearance levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg a pro ucb L057 metabolit 4,2 ml/min/kg, což ukazuje, že levetiracetam se vylučuje glomerulární filtrací s následnou tubulární reabsorpčí a že primární metabolit se kromě glomerulární filtrace vylučuje i aktivní tubulární sekrecí.

Vylučování levetiracetamu koreluje s clearance kreatininu.

Starší pacienti

U starších pacientů je eliminační poločas prodloužený přibližně o 40 % (10 až 11 hodin). To souvisí se snížením renálních funkcí u této populace (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Zdánlivá systémová clearance levetiracetamu a jeho primárního metabolitu koreluje s clearance kreatininu. Proto se u nemocných se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin doporučuje upravit udržovací denní dávku přípravku Matever podle clearance kreatininu (viz bod 4.2).

U anurických dospělých jedinců s terminálním renálním selháním byl poločas mezi dialýzami přibližně 25 hodin a během dialýzy přibližně 3,1 hodin. Frakční vylučování levetiracetamu během typické 4hodinové dialýzy činilo 51 %.

Porucha funkce jater

U jedinců s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater nedocházelo k žádné významné změně clearance levetiracetamu. U většiny jedinců s těžkou poruchou funkce jater byla clearance levetiracetamu snížena o více než 50 % v důsledku současné poruchy renální funkce (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Děti (4 až 12 let)

Farmakokinetika levetiracetamu po intravenózním podání nebyla u pediatrických pacientů zkoumána. Ale na základě farmakokinetických vlastností levetiracetamu, farmakokinetiky u dospělých po intravenózním podání a farmakokinetiky u dětí po perorálním podání lze očekávat, že expozice levetiracetamu (AUC) je po perorálním a intravenózním podání u dětí od 4 do 12 let podobná.

Po perorálním podání jediné dávky (20 mg/kg) dětem s epilepsií (6-12 let) byl poločas levetiracetamu 6,0 hodin. Zdánlivá systémová clearance byla přibližně o 30 % vyšší než u dospělých s epilepsií.

Po podání opakovaných dávek (20-60 mg/kg/den) dětem s epilepsií (4-12 let) byl levetiracetam rychle absorbován. Maximální plazmatické koncentrace bylo dosaženo 0,5 až 1,0 hodinu po podání. Bylo pozorováno lineární a dávkou úměrné zvýšení maximální plazmatické koncentrace a plochy pod křivkou. Eliminační poločas byl přibližně 5 hodin. Zdánlivá tělesná clearance byla 1,1 ml/min/kg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly zjištěny u potkanů a v menší míře u myši, při expozici podobným hladinám jako u člověka a s potenciálním významem pro použití v klinické praxi, byly jaterní změny naznačující adaptivní odpověď, jako je zvýšená hmotnost a centrilobulární hypertrofie, infiltrace tuku a zvýšená hladina jaterních enzymů v plazmě.

U potkanů nebyly při dávkách až 1 800 mg/kg/den (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka v přepočtu na mg/m² nebo expozici) pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu samečů ani samic nebo reprodukční výkonnost u rodičů a první generace potomků.

Dvě studie embryo-fetálního vývoje (EFV studie) byly provedeny u potkanů s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/den. Při dávce 3 600 mg/kg/den došlo pouze v jedné z těchto dvou EFV studií k nepatrnému snížení fetální hmotnosti, spojenému s hraničním nárůstem počtu skeletálních variant/menších anomálií. Nedošlo k žádnému ovlivnění embryomortality ani ke zvýšení výskytu malformací. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků) byla 3 600 mg/kg/den pro březí samice potkanů (12násobek maximální doporučené denní dávky u člověka při přepočtu na mg/m²) a 1 200 mg/kg/den pro plody.

Čtyři studie embryo-fetálního vývoje byly provedeny u králíků s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/den. Dávka 1 800 mg/kg/den vedla ke značné toxicitě u samic-matek a ke snížení fetální hmotnosti, spojenému se zvýšeným výskytem plodů s kardiovaskulárními/skeletálními anomáliemi. NOAEL byla < 200 mg/kg/den pro samice-matky a 200 mg/kg/den pro plody (odpovídá maximální doporučené denní dávce u člověka při přepočtu na mg/m²). Studie perinatálního a postnatálního vývoje byla provedena u potkanů s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/den. NOAEL byla ≥1 800 mg/kg/den pro samice F0, stejně jako pro přežití, růst a vývoj mláďat F1 až do odstavení (6násobek maximální doporučené denní dávky u člověka při přepočtu na mg/m²).

Studie s novorozenci a mláďaty zvířat neukázaly u psů a potkanů žádné nežádoucí účinky na standardní cílové parametry vývoje a maturace při dávkách do 1 800 mg/kg/den (6-17násobek maximální doporučené denní dávky u člověka při přepočtu na mg/m²).

Posouzení rizika pro životní prostředí

Při používání přípravku Matever v souladu s informacemi o přípravku není ovlivnění životního prostředí pravděpodobné (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát octanu sodného
Kyselina octová ledová
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
Podmínky uchování naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml injekční lahvičky ze skla (třídy I) s bromobutylovými zátkami a uzavřené hliníkovým odklápěcím víčkem. Jedna krabička obsahuje 10 injekčních lahviček.

6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním

V tabulce 1 je uveden návod k přípravě a podání koncentráту přípravku Matever k dosažení celkové denní dávky 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg a 3 000 mg ve dvou rozdělených dávkách.

Tabulka 1. Příprava a podání koncentráту Matever:

Dávka	Použitý objem	Objem rozpouštědla	Doba infuze	Frekvence podávání	Celková denní dávka
250 mg	2,5 ml (polovina 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	dvakrát denně	500 mg/den
500 mg	5 ml (jedna 5ml injekční lahvička)	100 ml	15 minut	dvakrát denně	1 000 mg/den
1 000 mg	10 ml (dvě 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	dvakrát denně	2 000 mg/den
1 500 mg	15 ml (tři 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	dvakrát denně	3 000 mg/den

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití, veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Bylo zjištěno, že koncentrát přípravku Matever je fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní při smísení s následujícími ředidly po dobu nejméně 24 hodin v PVC vacích při kontrolované pokojové teplotě 15-25 °C.

Ředidla:

- injekční chlorid sodný (0,9%)
- injekční Ringer laktát
- injekční 5% glukosa

Přípravek s výskytem částic nebo změnou barvy se nesmí použít.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.

6, Dervenakion str.,

153 51 Pallini

Attiki, Řecko

Tel.: +30 210 66 04 300

Fax: +30 210 66 66 749

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/711/030

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. října 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 29 červen 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky na předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 20, 30, 50, 60, 100
vícečetné balení obsahující **200 (2 x 100) [s blue boxem]**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Matever 250 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje hlinitý lak oranžové žluti (E110). Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
Multipack: 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Řecko
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Matever 250 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnitřní balení s obsahem 100 tablet ve vícečetném balení s 200 (2 x 100) tabletami [bez blue boxu]

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Matever 250 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje hlinitý lak oranžové žluti (E110). Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 potahovaných tablet.
Součást vícečetného balení, není možné prodávat odděleně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Řecko
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/711/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Matever 250 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

AI/ PVC/PE/PVDC blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Matever 250 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120
vícečetné balení obsahuje 200 (2 x 100) [s blue boxem]

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Matever 500 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet
Multipack: 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Řecko
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Matever 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárových kódů nesoucí unikátní identifikátor v ceně.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnitřní balení s obsahem 100 tablet ve vícečetném balení s 200 (2 x 100) tabletami [bez blue boxu]

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Matever 500 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

100 potahovaných tablet.
Součást vícečetného balení, není možné prodávat odděleně..

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Řecko
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/711/014

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Matever 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

AI/ PVC/PE/PVDC blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Matever 500 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120
vícečetné balení obsahující 200 (2 x 100) [s blue boxem]

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Matever 750 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 750 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje hlinitý lak oranžové žluti (E110). Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
80 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet
Multipack: 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Řecko
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Matever 750 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárových kódů nesoucí unikátní identifikátor v ceně.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnitřní balení s obsahem 100 tablet ve vícečetném balení s 200 (2 x 100) tabletami [bez blue boxu]

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Matever 750 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 750 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje hlinitý lak oranžové žluti (E110). Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 potahovaných tablet.
Součást vícečetného balení, není možno prodávat odděleně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Řecko
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/711/022

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Matever 750 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

AI/ PVC/PE/PVDC blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Matever 750 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 10, 20, 30, 50, 60, 100
vícečetné balení obsahující 200 (2 x 100) [s blue boxem]

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Matever 1 000 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 1 000 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
Multipack: 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Řecko
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Matever 1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárových kódů nesoucí unikátní identifikátor v ceně.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnitřní balení s obsahem 100 tablet ve vícečetném balení s 200 (2 x 100) tabletami [bez blue boxu]

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Matever 1 000 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje levetiracetamum 1 000 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 potahovaných tablet.
Součást vícečetného balení, není možné prodávat odděleně.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Řecko
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/711/029

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Matever 1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

AI/ PVC/PE/PVDC blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Matever 1 000 mg potahované tablety
levetiracetamum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s 10 injekčními lahvičkami

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Matever 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
levetiracetamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje levetiracetamum 500 mg/5 ml.
Jeden ml obsahuje levetiracetamum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje kyselinu octovou 98%, vodu na injekci, trihydrát octanu sodného, chlorid sodný.
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

500 mg/5 ml

10 injekčních lahviček s koncentrátem pro infuzní roztok

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Spotřebujte ihned po naředění.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Žádné zvláštní podmínky pro uchovávání před naředěním. Po naředění je infuzní roztok stabilní při při 2 °C - 8 °C (v chladničce) po dobu 24 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Řecko
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/711/030

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Matever 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička o objemu 5 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Matever 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
levetiracetamum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte ihned po naředění.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 mg/5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Matever 250 mg potahované tablety
Matever 500 mg potahované tablety
Matever 750 mg potahované tablety
Matever 1 000 mg potahované tablety

levetiracetamum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete Vy nebo Vaše dítě tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Matever a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Matever užívat
3. Jak se přípravek Matever užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Matever uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Matever a k čemu se používá

Levetiracetam je lék proti epilepsii (lék určený k léčbě záchvatů u nemocných s epilepsií).

Matever se užívá:

- samostatně u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií k léčbě určitých forem epilepsie. Epilepsie je nemoc, kdy pacient má opakované záchvaty (křeče). Levetiracetam se používá k léčbě formy epilepsie, kdy záchvaty zpočátku ovlivní pouze jednu stranu mozku, ale mohou se poté rozšířit na větší plochu obou stran mozku (parciální (ohraničené) epileptické záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní). Levetiracetam Vám předepsal lékař ke snížení počtu záchvatů.
- jako přídatná léčba společně s jinými léky proti epilepsii k léčbě:
 - parciálních záchvatů s generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců od 1 měsíce věku
 - myoklonických záchvatů (krátké záškuby svalu nebo skupiny svalů) u dospělých a dospívajících od 12 let věku s juvenilní myoklonickou epilepsií
 - primárně generalizovaných tonicko-klonických (velké záchvaty, včetně ztráty vědomí) záchvatů u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií (druh epilepsie, o které se předpokládá, že má genetické příčiny).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Matever užívat

Neužívejte Matever

- jestliže jste alergický(á) na levetiracetam, deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Matever se poraďte se svým lékařem.

- Jestliže máte potíže s ledvinami, dbejte pokynů lékaře. Lékař může rozhodnout o případné úpravě dávkování.
- Jestliže zpozorujete jakékoli zpomalení růstu nebo neočekávaný rozvoj puberty u Vašeho dítěte, kontaktujte svého lékaře.
- U několika osob léčených antiepileptiky, jako je přípravek Matever, se vyskytly myšlenky na sebepoškození či sebevraždu. Pokud se u Vás objeví jakýkoli příznak deprese a/nebo sebevražedných myšlenek, obraťte se, prosím, na svého lékaře.

Děti a dospívající

Matever není určen k léčbě dětí a dospívajících do 16 let v monoterapii (samostatně).

Další léčivé přípravky a přípravek Matever

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte makrogol (lék užívaný jako projímadlo) 1 hodinu před a 1 hodinu po užití levetiracetamu, protože to může snížit jeho účinek.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Levetiracetam lze užívat během těhotenství pouze v případě, že jej ošetřující lékař po pečlivém posouzení považuje za nezbytný. Neukončujte léčbu bez rady se svým lékařem.

Riziko vrozených vad pro Vaše nenarozené dítě nemůže být úplně vyloučeno.

Během léčby se kojení nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Matever může narušit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje a zařízení, protože může způsobit ospalost. K tomu dochází spíše na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Neměl(a) byste řídit nebo obsluhovat stroje, dokud se nezjistí, zda Vaše schopnost vykonávat tyto činnosti není negativně ovlivněna.

Přípravek Matever 250 mg, 750 mg tablety obsahuje hlinitý lak oranžové žluti (E110).

Barvivo hlinitý lak oranžové žluti (E110) může způsobit alergické reakce.

Ostatní síly tablet přípravku Matever tuto látku neobsahují.

Přípravek Matever 1000 mg tablety obsahuje laktózu.

Pokud Vám Vaším lékařem řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Ostatní síly tablet přípravku Matever tuto látku neobsahují.

3. Jak se přípravek Matever užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vždy užívejte tolik tablet, kolik Vám určí lékař.

Přípravek Matever se musí užívat dvakrát denně, jednou ráno a jednou večer, každý den přibližně ve stejnou dobu.

Monoterapie

- **Dávka pro dospělé a dospívající (od 16 let):**

Obvyklá dávka: v rozmezí 1 000 mg až 3 000 mg každý den.

Jestliže začínáte poprvé užívat přípravek Matever, lékař Vám po dobu prvních 2 týdnů předepíše **nižší dávku** před podáním obvyklé nejnižší dávky.

Příklad: Jestliže Vaše denní dávka je 1 000 mg, Vaše snížená počáteční dávka jsou 2 tablety 250 mg ráno a 2 tablety 250 mg večer.

Přídavná léčba

- **Dávka pro dospělé a dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností alespoň 50 kg:**

Obvyklá dávka: v rozmezí 1 000 mg až 3 000 mg každý den.

Příklad: Jestliže Vaše denní dávka je 1000 mg, vezmete si 2 tablety 250 mg ráno a 2 tablety 250 mg večer.

- **Dávka pro kojence (1 měsíce do 23 měsíců), děti (2-11 let) a dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg:**

Lékař Vám předepíše nejvhodnější lékovou formu přípravku Matever podle věku, tělesné hmotnosti a dávky.

Vhodnější lékovou formou pro kojence, děti do 6 let, pro děti a dospívající (6-17 let) s tělesnou hmotností do 50 kg a pokud tablety neumožňují přesné dávkování je perorální roztok levetiracetamu o síle 100mg/ml.

Způsob podání

Tablety přípravku Matever se polykají s dostatečným množstvím tekutiny (např. zapijí sklenicí vody). Můžete užívat přípravek Matever s jídlem i bez jídla. Při užívání tablet ústy můžete vnímat hořkou chuť levetiracetamu.

Délka léčby

- Přípravek Matever je určen k dlouhodobé léčbě. V léčbě přípravkem Matever je třeba pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař.
- Neukončujte léčbu bez porady se svým lékařem, takové ukončení léčby by mohlo vést ke zvýšenému výskytu záchvatů.

Jestliže jste užil(a) více tablet přípravku Matever, než jste měl(a)

Možné nežádoucí účinky při předávkování přípravkem Matever jsou ospalost, pohybový neklid, agresivita, snížená bdělost, útlum dýchání a kóma.

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), vyhledejte svého lékaře. Váš lékař určí nejlepší možnou léčbu předávkování.

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek Matever užít

Pokud si zapomenete vzít jednu nebo více dávek přípravku Matever, vyhledejte svého lékaře. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil (a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) přípravek Matever užívat

Při ukončování léčby je nutné přípravek Matever vysazovat postupně, aby se zabránilo zvýšenému výskytu záchvatů.

Pokud se lékař rozhodne, že ukončí léčbu přípravkem Matever, poučí Vás, jak přípravek Matever postupně vysazovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší pohotovost, pokud se u Vás objeví:

- slabost, pocity točení hlavy nebo závratě, nebo potíže s dechem, protože může jít o příznaky závažné alergické (anafylaktické) reakce
- otok tváře, rtů, jazyka a hrdla (Quinckeho edém)
- chřipkovité příznaky podobné chřipce a vyrážka na tváři, po kterých následuje šíření kožní vyrážky s vysokou horečkou, v krevních testech je patrné zvýšení jaterních enzymů a zmnožení určitého druhu bílých krvinek (eozinofilie), může dojít i ke zvětšení lymfatických uzlin (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky [DRESS])
- příznaky jako nízký objem moči, únava, pocit na zvracení/evolnost, zvracení, zmatenost a otoky dolních končetin v oblasti kotníků nebo chodidel – může jít o příznaky náhlého poklesu funkce ledvin
- kožní vyrážka, při které mohou vzniknout puchýře připomínající svým vzhledem malé terče (mají tmavou skvrnu uprostřed, kterou obklopuje světlejší oblast, která je na svém vnějším obvodu opět ohraničena kruhem kůže tmavší barvy) (multiformní erytém)
- po celém těle rozšířená kožní vyrážka s puchýři a s olupováním kůže, zejména kolem úst, nosu, očí a genitálií (Stevensův-Johnsonův syndrom)
- závažnější forma kožní vyrážky, která vede k olupování/dloužení kůže na více než 30 % povrchu těla (toxická epidermální nekrolýza)
- příznaky závažných duševních změn nebo stavů, kdy si někdo u Vás všimne známek zmatenosti, spavostiospalosti (ospalostispavost), ztráty paměti (amnézie), poruchy paměti (zapomnětlivost), abnormálního chování nebo dalších neurologických příznaků zahrnujících mimovolné/úmyslné nebo nekontrolované pohyby. MTyto projevy mohou to být představovat příznaky postižení mozku (encefalopatie).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou zánět nosohltanu, spavost, bolest hlavy, únava a závratě. Na začátku léčby nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky jako ospalost, únava nebo závratě vyskytovat častěji. Tyto nežádoucí účinky by ale měly postupně odeznít.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- zánět nosohltanu;
- somnolence (spavost), bolest hlavy.

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- anorexie (ztráta chuti k jídlu);
- deprese, nepřátelství nebo agresivita, úzkost, nespavost, nervozita nebo podrážděnost;
- křeče, porucha rovnováhy, závratě (pocit nestability), letargie (nedostatek energie a nadšení), třes (mimovolní chvění);
- závrať (pocit otáčení se);
- kašel;
- bolesti břicha, průjem, dyspepsie (zažívací potíže), zvracení, pocit na zvracení;
- vyrážka;
- astenie (tělesná slabost)/únava.

Méně časté: mohou postihnout až 1 z 100 osob

- snížený počet krevních destiček, snížený počet bílých krvinek;
- úbytek tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti;
- pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky, duševní poruchy, abnormální chování, halucinace, hněv, zmatenost, projevy náhlé úzkosti, emoční nestabilita/výkyvy nálady, neklid;
- amnézie (ztráta paměti), porucha paměti (zapomnětlivost), poruchy koordinace/ataxie (porucha koordinace pohybů), parestezie (brnění), poruchy soustředění (ztráta koncentrace);
- diplopie (dvojité vidění), rozostřené vidění;

- zvýšené/abnormální hodnoty testů jaterních funkcí;
- vypadávání vlasů, ekzém, svědění;
- svalová slabost, myalgie (bolest svalů);
- poranění.

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- infekce;
- snížený počet všech typů krvinek;
- závažné reakce přecitlivělosti (DRESS, anafylaktická reakce [závažná a důležitá alergická reakce], Quinckeho edém [otok obličeje, rtů, jazyka a hrdla]);
- snížená koncentrace sodíku v krvi;
- sebevražda, porucha osobnosti (problémy s chováním), abnormální myšlení (pomalé myšlení, neschopnost se soustředit);
- nekontrolované svalové křeče postihující hlavu, trup a končetiny, problém s ovládním pohybů, hyperkineze (hyperaktivita);
- zánět slinivky břišní;
- selhání jater, zánět jater;
- náhlé snížení funkce ledvin;
- kožní vyrážka, která může mít formu puchýřů a vypadat jako malé terče (tmavý střed skvrny obklopený světlejším okolím, s tmavým okrajem) (*multiformní erytém*), rozsáhlá vyrážka s puchýři a loupající se kůží, částečně kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů, (*Stevensův–Johnsonův syndrom*) a závažnější forma způsobující olupování kůže zasahující více než 30 % povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*);
- rabdomyolýza (rozpad svalové tkáně) a s tím spojené zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi. Výskyt je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí;
- kulhání nebo potíže při chůzi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Matever uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na blistru za „Použitelné do:“ nebo „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Matever obsahuje

Léčivou látkou je levetiracetamum.

Jedna tableta přípravku Matever 250 mg obsahuje levetiracetamum 250 mg.

Jedna tableta přípravku Matever 500 mg obsahuje levetiracetamum 500 mg.

Jedna tableta přípravku Matever 750 mg obsahuje levetiracetamum 750 mg.

Jedna tableta přípravku Matever 1000 mg obsahuje,levetiracetamum 1000 mg.

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety: dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, mikrokrystalická celulóza, krospovidon typ A, hyprolóza

250 mg:

Potahová vrstva: hypromelosa (E464), oxid titaničitý (E171), mastek, propylenglykol (E1520), barviva*.

500 mg:

Potahová vrstva: hypromelosa (E464), oxid titaničitý (E171), hyprolóza (E463), propylenglykol (E1520), kyselina sorbová (E200), sorbitan-oleát, (E494), vanilin, barviva*.

750 mg:

Potahová vrstva: hypromelosa (E464), červený oxid železitý (E172), makrogol 4000, oxid titaničitý (E171), barviva*.

1 000 mg:

Potahová vrstva: hypromelosa (E464), monohydrát laktosy, makrogol 4000, oxid titaničitý (E171), barviva*.

*Barviva jsou:

Tablety 250 mg: hlinitý lak indigokarmínu (E132), hlinitý lak oranžové žluti (E110), hlinitý lak chinolinové žluti (E104)

Tablety 500 mg: hlinitý lak chinolinové žluti (E104)

Tablety 750 mg: hlinitý lak indigokarmínu (E132), hlinitý lak oranžové žluti (E110)

Tablety 1000 mg: (žádná přidaná barviva)

Jak přípravek Matever vypadá a co obsahuje balení

Matever 250 mg: Potahované tablety jsou modré, podlouhlé, bikonvexní.

Matever 500 mg: Potahované tablety jsou žluté, podlouhlé, bikonvexní.

Matever 750 mg: Potahované tablety jsou růžové, podlouhlé, bikonvexní.

Matever 1 000 mg: Potahované tablety jsou bílé, podlouhlé, bikonvexní.

Bílý neprůhledný PVC/PE/PVDC blistr s hliníkovou fólií v papírových krabicích.

Tablety Matever jsou baleny v blistrech v krabičkách obsahujících:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

България
ACEpharma Ltd.
Тел.: +359 2862 9152

Česká republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

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

Lietuva
SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Luxembourg/Luxemburg
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

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

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

Nederland
Glenmark Pharmaceuticals B.V.
Tel: 0031 76 596 1937

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

Suomi/Finland
Pharmathen S.A.
Puh/Tel: +30 210 66 04 300

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

Latvija
SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

United Kingdom
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Matever 100 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok levetiracetamum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vy nebo Vaše dítě začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Matever a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Matever používat
3. Jak se přípravek Matever podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Matever uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Matever a k čemu se používá

Levetiracetam je lék proti epilepsii (lék určený k léčbě záchvatů u nemocných s epilepsií).

Matever se používá:

- samostatně u dospělých a dospívajících ve věku od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií k léčbě určitých forem epilepsie. Epilepsie je nemoc, kdy pacient má opakované záchvaty (křeče). Levetiracetam se používá k léčbě formy epilepsie, kdy záchvaty zpočátku ovlivní pouze jednu stranu mozku, ale mohou se poté rozšířit na větší plochu obou stran mozku (parciální (ohraničené) epileptické záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní). Levetiracetam Vám předepsal lékař ke snížení počtu záchvatů.
- jako přídatná léčba společně s jinými léky proti epilepsii k léčbě:
 - parciálních záchvatů s generalizací nebo bez ní u dospělých, dospívajících a dětí od 4 let věku
 - myoklonických záchvatů (krátké záškuby svalu nebo skupiny svalů) u dospělých a dospívajících od 12 let věku s juvenilní myoklonickou epilepsií
 - primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (velké záchvaty, včetně ztráty vědomí) u dospělých a dospívajících od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií (druh epilepsie, o které se předpokládá, že má genetické příčiny).

Matever koncentrát je alternativou pro pacienty, u kterých není dočasně možné podání perorální formy (užívané ústy) antiepileptika Matever.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Matever používat

Nepoužívejte Matever

- jestliže jste alergický(á) na levetiracetam, deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Matever se poraďte se svým lékařem.

- Jestliže máte potíže s ledvinami, dbejte pokynů lékaře. Lékař může rozhodnout o případné úpravě dávkování.
- Jestliže zpozorujete jakékoli zpomalení růstu nebo neočekávaný rozvoj puberty u Vašeho dítěte, kontaktujte, svého lékaře.
- U několika osob léčených antiepileptiky, jako je přípravek Matever, se vyskytly myšlenky na sebepoškození či sebevraždu. Pokud se u Vás objeví jakýkoli příznak deprese a/nebo sebevražedných myšlenek, obraťte se, prosím, na svého lékaře.

Děti a dospívající

Matever není určen k léčbě dětí a dospívajících do 16 let v monoterapii (samostatně)

Další léčivé přípravky a přípravek Matever

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat .

Neužívejte makrogol (lék užívaný jako projímadlo) 1 hodinu před a 1 hodinu po užití levetiracetamu, protože to může snížit jeho účinek.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Levetiracetam lze užívat během těhotenství pouze v případě, že jej ošetřující lékař po pečlivém posouzení považuje za nezbytný. Neukončujte léčbu bez porady se svým lékařem.

Riziko vrozených vad pro Vaše nenarozené dítě nemůže být úplně vyloučeno.

Během léčby se kojení nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Matever může narušit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje a zařízení, protože může způsobit ospalost. K tomu dochází spíše na začátku léčby nebo po zvýšení dávky. Neměl(a) byste řídit nebo obsluhovat stroje, dokud se nezjistí, zda Vaše schopnost vykonávat tyto činnosti není negativně ovlivněna.

Matever obsahuje sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje 57.21 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné maximální jednotlivé dávce. To odpovídá 2.86 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Matever podává

Lékař nebo zdravotní sestra Vám budou přípravek Matever podávat jako nitrožilní infuzi.

Přípravek Matever se musí podávat dvakrát denně, jednou ráno a jednou večer, každý den přibližně ve stejnou dobu.

Nitrožilní léková forma je alternativou k perorálnímu podání. Můžete změnit podání potahovaných tablet nebo perorálního roztoku na nitrožilní formu a zpět bez úpravy dávky. Vaše celková denní dávka a interval mezi dávkami zůstává stejný.

Monoterapie

Dávka pro dospělé a dospívající (od 16 let):

Obvyklá dávka: v rozmezí 1 000 mg až 3 000 mg každý den.

Jestliže začínáte poprvé užívat přípravek Matever, lékař Vám po dobu prvních 2 týdnů předepíše **nižší dávku** před podáním obvyklé nejnižší dávky.

Přídavná léčba

Dávka pro dospělé a dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností alespoň 50 kg

Obvyklá dávka: v rozmezí 1 000 mg až 3 000 mg každý den.

Dávkování pro děti (4-11 let) a dospívající (12-17 let) s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Obvyklá dávka: v rozmezí 20-60 mg/kg tělesné hmotnosti každý den.

Způsob a cesta podání

Matever se podává intravenózně (do žíly). Doporučená dávka se musí ředit nejméně 100 ml odpovídajícího ředidla a podává se v infuzi po dobu nejméně 15 minut..

Podrobnější informace pro lékaře a zdravotní sestry jsou uvedeny v bodě 6.

Délka léčby

- S intravenózním podáváním trvajícím déle než 4 dny nejsou žádné zkušenosti.

Jestliže jste přestal(a) přípravek Matever používat

Při ukončování léčby je nutno přípravek Matever vysazovat postupně, aby se zabránilo zvýšenému výskytu záchvatů. Pokud se Váš lékař rozhodne k ukončení léčby přípravkem Matever, doporučí Vám, jak přípravek Matever postupně vysadit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší pohotovost, pokud se u Vás objeví:

- slabost, pocity točení hlavy nebo závratě, nebo potíže s dechem, protože může jít o příznaky závažné alergické (anafylaktické) reakce
- otok tváře, rtů, jazyka a hrdla (Quinckeho edém)
- příznaky podobné chřipce a vyrážka na tváři, po kterých následuje šíření kožní vyrážky s vysokou horečkou, v krevních testech je patrné zvýšení jaterních enzymů a zmnožení určitého druhu bílých krvinek (eozinofilie), může dojít i ke zvětšení lymfatických uzlin (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky [DRESS])
- příznaky jako nízký objem moči, únava, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost a otoky dolních končetin v oblasti kotníků nebo chodidel – může jít o příznaky náhlého poklesu funkce ledvin
- kožní vyrážka, při které mohou vzniknout puchýře připomínající svým vzhledem malé terče (mají tmavou skvrnu uprostřed, kterou obklopuje světlejší oblast, která je na svém vnějším obvodu opět ohraničena kruhem kůže tmavší barvy) (multiformní erytém)
- po celém těle rozšířená kožní vyrážka s puchýři a s olupováním kůže, zejména kolem úst, nosu, očí a genitálií (Stevensův-Johnsonův syndrom)
- závažnější forma kožní vyrážky, která vede k olupování kůže na více než 30 % povrchu těla (toxická epidermální nekrolýza)
- příznaky závažných duševních změn nebo stavy, kdy si někdo u Vás všimne známek zmatenosti, spavosti (ospalosti), ztráty paměti (amnézie), poruchy paměti (zapomnětlivost), abnormálního chování nebo dalších neurologických příznaků zahrnujících mimovolní nebo nekontrolované pohyby. Mohou to být příznaky postižení mozku (encefalopatie).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou zánět nosohltanu, spavost, bolest hlavy, únava a závratě. Na začátku léčby nebo při zvýšení dávky se mohou nežádoucí účinky jako ospalost, únava nebo závratě

vyskytovat častěji. Tyto nežádoucí účinky by ale měly postupně odeznít. Tyto nežádoucí účinky by ale měly postupně odeznít.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- zánět nosohltanu;
- somnolence (spavost), bolest hlavy.

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- anorexie (ztráta chuti k jídlu);
- deprese, nepřátelství nebo agresivita, úzkost, nespavost, nervozita nebo podrážděnost;
- křeče, porucha rovnováhy, závratě (pocit nestability), letargie (nedostatek energie a nadšení), třes (mimovolní chvění);
- závrať (pocit otáčení se);
- kašel;
- bolesti břicha, průjem, dyspepsie (zažívací potíže), zvracení, pocit na zvracení;
- vyrážka;
- astenie (tělesná slabost)/únava.

Méně časté: mohou postihnout až 1 z 100 osob

- snížený počet krevních destiček, snížený počet bílých krvinek;
- úbytek tělesné hmotnosti, zvýšení tělesné hmotnosti;
- pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky, duševní poruchy, abnormální chování, halucinace, hněv, zmatenost, projevy náhlé úzkosti, emoční nestabilita/výkyvy nálady, neklid;
- amnézie (ztráta paměti), porucha paměti (zapomnětlivost), poruchy koordinace/ataxie (porucha koordinace pohybů), parestezie (brnění), poruchy soustředění (ztráta koncentrace);
- diplopie (dvojité vidění), rozostřené vidění;
- zvýšené/abnormální hodnoty testů jaterních funkcí;
- vypadávání vlasů, ekzém, svědění;
- svalová slabost, myalgie (bolest svalů);
- poranění.

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 osob

- infekce;
- snížený počet všech typů krvinek;
- závažné reakce přecitlivělosti (DRESS, anafylaktická reakce [závažná a důležitá alergická reakce], Quinckeho edém [otok tváře, rtů, jazyka a hrdla]);
- snížená koncentrace sodíku v krvi;
- sebevražda, porucha osobnosti (problémy s chováním), abnormální myšlení (pomalé myšlení, neschopnost se soustředit);
- nekontrolované svalové křeče postihující hlavu, trup a končetiny, problém s ovládním pohybů, hyperkineze (hyperaktivita);
- zánět slinivky břišní;
- selhání jater, zánět jater;
- náhlé snížení funkce ledvin;
- kožní vyrážka, která může mít formu puchýřů a vypadat jako malé terče (tmavý střed skvrny obklopený světlejším okolím, s tmavým okrajem) (*multiformní erytém*), rozsáhlá vyrážka s puchýři a loupající se kůží, částečně kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (*Stevensův–Johnsonův syndrom*) a závažnější forma způsobující olupování kůže zasahující více než 30 % povrchu těla (*toxická epidermální nekrolýza*);
- rabdomyolýza (rozpad svalové tkáně) a s tím spojené zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi. Výskyt je významně vyšší u japonských pacientů ve srovnání s pacienty z jiných zemí;
- kulhání nebo potíže při chůzi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Matever uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dosah a dohled dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „Použitelné do:“ nebo „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Matever obsahuje

Léčivou látkou je levetiracetamum. Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje levetiracetamum 100 mg.

Pomocnými látkami jsou trihydrát octanu sodného, kyselina octová ledová 98%, chlorid sodný, voda pro injekci.

Jak přípravek Matever vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Matever koncentrát pro infuzní roztok je čirá, bezbarvá, sterilní tekutina.

Přípravek Matever koncentrát v 5ml injekčních lahvičkách je balen v papírové krabičce po 10 injekčních lahvičkách.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

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

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

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

France
Panpharma
Tél: +33 299 979 212

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

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

Ísland
Pharmathen S.A.
Sími: +30 210 66 04 300

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

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

Latvija
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
Lenis farmacevtika d.o.o
Tel.: +386 1 235 07 000

Slovenská republika
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Suomi/Finland
Orion Pharma.
Puh/Tel: +358 10 4261

Sverige
Orion PharmaAB
Tel: 08- 623 64 40

United Kingdom
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Následující údaje jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod, jak se Matever používá, je uveden v bodu 3.

Jedna injekční lahvička koncentráту přípravku Matever obsahuje 500 mg levetiracetamu (5 ml koncentráту o síle 100 mg/ml). V tabulce 1 je uveden návod k přípravě a podání koncentráту přípravku

Matever k dosažení celkové denní dávky 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg, a 3 000 mg ve dvou rozdělených dávkách.

Tabulka 1. Příprava a podání koncentrátu Matever

Dávka	Použitý objem	Objem rozpouštědla	Doba infuze	Frekvence podávání	Celková denní dávka
250 mg	2,5 ml (polovina 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	dvakrát denně	500 mg/den
500 mg	5 ml (jedna 5ml injekční lahvička)	100 ml	15 minut	dvakrát denně	1 000 mg/den
1000 mg	10 ml (dvě 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	dvakrát denně	2 000 mg/den
1500 mg	15 ml (tři 5ml injekční lahvičky)	100 ml	15 minut	dvakrát denně	3 000 mg/den

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové použití, veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Bylo zjištěno, že koncentrát přípravku Matever je fyzikálně kompatibilní a chemicky stabilní při smísení s následujícími ředidly po dobu nejméně 24 hodin v PVC vacích při kontrolované pokojové teplotě 15-25 °C.

Ředidla:

- injekční chlorid sodný (0,9%)
- injekční Ringer laktát
- injekční 5% glukosa