

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever, 250 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Matever, 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Matever, 750 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Matever, 1000 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Matever, 250 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg levetiratsetaami.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,0025 mg värvainet päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110).

Matever, 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

Matever, 750 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,08 mg värvainet päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110).

Matever, 1000 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg levetiratsetaami.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3,8 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Matever, 250 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Sinised, piklikud, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

Matever, 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased, piklikud, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

Matever, 750 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad, piklikud, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

Matever, 1000 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Valged, piklikud, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Matever on näidustatud monoterapiana partsiaalsete krambihoogude, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16 aasta vanusest.

Matever on näidustatud täiendava ravina:

- partsiaalsete krambihoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele, noorukitele, lastele ja imikutele alates 1 kuu vanusest
- müoklooniliste krambihoogude korral täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kellel on juveniilne müoklooniline epilepsia.
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogude korral idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Monoterapia täiskasvanutele ja üle 16-aastastele noorukitele

Soovitav annus ravi alustamisel on 250 mg kaks korda päevas, mida tuleb kahe nädala pärast suurendada esialgse terapeutilise annuseni 500 mg kaks korda päevas. Annust võib edaspidi suurendada 250 mg kaupa kaks korda päevas iga kahe nädala pärast olenevalt kliinilisest ravivastusest. Maksimaalne annus on 1500 mg kaks korda päevas.

Täiendav ravi täiskasvanutele (≥ 18 -aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga üle 50 kg

Esialgne annus on 500 mg kaks korda päevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest, võib päevaannust suurendada kuni 1500 mg-ni kaks korda päevas. Annuste muutmist 500 mg kaupa kaks korda päevas kas suuremaks või väiksemaks võib läbi viia iga kahe kuni nelja nädala järel.

Ravi katkestamine

Kui on vajadus levetiratsetaam-ravi katkestamiseks, on soovitatav see ära jätta järk-järgult (nt täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga 2...4 nädala järel; üle 6-kuu vanustel imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg ei tohi annuse vähendamine ületada 10 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel; alla 6-kuu vanustel imikutel ei tohi annuse vähendamine ületada 7 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel).

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Annuse kohaldamine on soovitatav neerukahjustusega eakatel patsientidel (vt "Neerukahjustus").

Neerukahjustus

Ööpäevane annus tuleb määrata individuaalselt, lähtuvalt neerufunktsioonist.

Täiskasvanud patsientide puhul lähtuge alltoodud tabelist ja kohandage annus vastavalt. Selle tabeli kasutamiseks tuleb eelnevalt määrata patsiendi kreatiniini kliirens (CL_{cr}) ml/min. CL_{cr} ml/min võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vanus (aastates)}] \times \text{kehakaal (kg)}}{72 \times \text{seerumi kreatiniinisaldus (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ naistel})$$

Seejärel kohandatakse CL_{cr} keha pindalale (BSA) järgnevalt:

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

Annuse kohaldamine neerukahjustusega täiskasvanud patsientidele ja noorukitele kehakaaluga üle 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja sagedus
Normaalne	≥80	500...1500 mg kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	500...1000 mg kaks korda ööpäevas
Mõõdukas	30...49	250...750 mg kaks korda ööpäevas
Raske	<30	250...500 mg kaks korda ööpäevas
Lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsiendid käimasolev dialüüs ⁽¹⁾	-	500...1000 mg üks kord ööpäevas ⁽²⁾

⁽¹⁾ Soovitav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 750 mg levetiratsetaami.

⁽²⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 250...500 mg.

Neerukahjustusega lastel tuleb levetiratsetaami annust kohaldada vastavalt neerufunktsiooni kahjustuse astmele, sest levetiratsetaami kliirens on seotud neerufunktsiooniga. See soovitus põhineb uuringul neerukahjustusega täiskasvanud patsientidega.

Noorukite, laste ja imikute CL_{cr} ml/min/1,73m² võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

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

ks= 0,45 (kuni 1-aastaste imikute puhul); ks= 0,55 (alla 13-aastaste laste ja naissoost noorukite puhul);

ks= 0,7 (meessoost noorukite puhul)

Annuse kohaldamine neerukahjustusega imikutel, lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg:

Grupp	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73 m ²)	Annus ja sagedus ⁽¹⁾	
		1...6-kuused imikud	6...23-kuused imikud, lapsed ja noorukid kehakaaluga kuni 50 kg

Normaalne	≥ 80	7...21 mg/kg (0,07...0,21 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...30 mg/kg (0,10...0,30 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) kaks korda ööpäevas	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Mõõdukas	30...49	3,5...10,5 mg/kg (0,035...0,105 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...15 mg/kg (0,05...0,15 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Raske	< 30	3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg) kaks korda ööpäevas	5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsiendid käimasolev dialüüs	--	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) üks kord ööpäevas ⁽²⁾⁽⁴⁾	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) üks kord ööpäevas ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Levetiratsetaami suukaudset lahust kasutada annuses alla 250 mg, annuse korral ja olukorras, mil soovitud annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisel ning patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

⁽²⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽³⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽⁴⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 3,5...7 mg/kg (0,035...0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral ei ole annuse kohaldamine vajalik. Raske maksakahjustuse korral võib kreatiniini kliirens varjata neerupuudulikkust. Seetõttu on soovitatav kreatiniini kliirensi korral <60 ml/min/1,73m², ööpäevast säilitusannust vähendada 50%.

Lapsed

Arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama ravimvormi, pakendi suuruse ja tugevuse.

Tabletid ei ole kohandatud kasutamiseks imikutel ja alla 6-aastastel lastel. Selles vanuserühmas eelistada suukaudset lahust. Lisaks ei ole tabletid kohandatud kasutamiseks algannusena kehakaaluga alla 25 kg lastel, patsientidel, kellel on probleeme tableti neelamisega ning väiksemate annuste puhul kui 250 mg. Kõigil neil juhtudel on vajalik kasutada suukaudset lahust.

Monoteraapia

Matever monoteraapia ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 16-aastastel noorukitel pole tõestatud. Andmed puuduvad.

Täiendav ravi imikutele (6...23-kuused), lastele (2...11-aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg

Suukaudne lahus on eelistatud ravimvorm imikute ja alla 6-aastaste laste jaoks.

6-aastastel ja vanematel lastel kasutada levetiratsetaami suukaudset lahust alla 250 mg annuse korral ja olukorras, mil soovitud annus ei ole saavutatav mitme 250 mg tableti koosmanustamisel ning patsientidel, kes ei ole võimelised tablette neelama.

Tuleb kasutada madalaimat efektiivset annust. Lastel ja noorukitel, kelle kehakaal on üle 25 kg, alustatakse ravi algannusega 250 mg kaks korda ööpäevas kuni maksimumannuseni 750 mg kaks korda ööpäevas.

Annused lastele, kelle kehakaal on 50 kg või üle selle, on samad, mis täiskasvanutel.

Täiendav ravi imikutele vanuses 1 kuu kuni 6 kuud

Imikutele on saadaval suukaudne lahus.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tablette võetakse suu kaudu, neelatakse alla koos piisava koguse vedelikuga ning neid võib võtta ilma või koos toiduga. Suu kaudu manustamisel võib olla tuntav levetiratsetaami mõru maitse. Päevane annus manustatakse kaheks võrdseks annuseks jagatuna.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Levetiratsetaami manustamine neerufunktsioonihäirega patsientidele nõuab annuse kohaldamist. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel on soovitatav enne annuse valimist määrata neerufunktsioon (vt lõik 4.2). Äge neerukahjustus
Levetiratsetaami kasutamist on väga harva seostatud ägeda neerukahjustusega, mis on tekkinud mõne päeva kuni mõne kuu jooksul.

Vererakkude arv

Levetiratsetaami manustamisega seoses on harvadel juhtudel kirjeldatud vähenenud vererakkude arvu (neutropeenia, agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia ja pantsütopeenia), mis esines üldjuhul ravi alguses. Täielik vererakkude analüüs soovitatakse teha patsientidel, kellel esineb väljendunud nõrkus, püreeksia, korduvad infektsioonid või koagulatsioonihäired (lõik 4.8).

Suitsiid

Epilepsiaavastaste ainetega (k.a levetiratsetaam) ravitud patsientidel on täheldatud suitsiide, suitsiidikatseid ning suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Epilepsiaavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitab suitsidaalsete mõtete ja käitumise tekke vähest tõusu. Mehhanism pole teada.

Seetõttu peab patsiente jälgima depressiooni ja/või suitsidaalsete mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda tuleb sobiva ravi vajalikkust. Patsiente (ja nende hooldajaid) peab teavitama, et nad annaksid igast depressiooni ja/või suitsidaalse mõtte ja käitumise ilmingust koheselt teada meditsiinilise nõustamise saamiseks.

Lapsed

Tablett ei ole kohandatud kasutamiseks imikutel ja alla 6-aastastel lastel.

Olemasolevad andmed ei viita ravimi mõjule laste kasvu ja puberteedi suhtes. Ometi on teadmata ravimi pikaajaline toime laste õppimisvõimele, intelligentsusele, kasvule, endokriinsele funktsioonile, puberteedile ja võimele rasestuda.

Abiained

Matever 250 mg, 750mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldab värvainet päikeseloojangukollane FCF (E 110), mis võib põhjustada allergilist reaktsiooni.

Matever 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antiepileptilised ravimid

Täiskasvanutega läbiviidud turustamis-eelsete kliiniliste uuringute andmed viitavad sellele, et levetiratsetaami ei mõjuta kasutatava antiepileptilise ravimi (fenütoiin, karbamasepiin, valproehape, fenobarbitaal, lamotrigiin, gabapentiin ja primidoon) seerumikontsentratsiooni ja et need antiepileptilised ravimid ei mõjuta levetiratsetaami farmakokineetikat.

Sarnaselt täiskasvanutega ei ole pediaatrilistel patsientidel tõendeid kliiniliselt oluliste ravimi koostoimete kohta, kui ravimit manustatakse päevas kuni 60 mg ühe kg kehakaalu kohta. Farmakokineetiliste interaktsioonide retrosepektiivne hinnang epilepsiaga lastel ja noorukitel (4...17-aastased) kinnitas, et täiendav ravi suukaudselt manustatava levetiratsetaamiga ei mõjutanud samaaegselt manustatavate karbamasepiini ja valproaadi tasakaalukontsentratsiooni. Kuigi andmed viitavad sellele, et levetiratsetaami kliirens on ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid kasutavatel lastel 20% suurem. Annuse kohaldamine ei ole vajalik.

Probenetsiid

Probenetsiid (500 mg neli korda ööpäevas), renaalse tubulaarse sekretsiooni blokaator, inhibeerib põhimetaboliidi renaalset kliirensit, kuid mitte levetiratsetaami oma. Sellegipoolest jääb selle metaboliidi kontsentratsioon madalaks.

Metotreksaat

Levetiratsetaami ja metotreksaadi koosmanustamisel on teatatud metotreksaadi kliirensi langusest, mis viib suurenenud/pikenenud metotreksaadi kontsentratsioonini veres kuni võimaliku mürgistuseni. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida metotreksaadi ja levetiratsetaami sisaldust veres.

Suukaudsed kontratseptiivid ja teised farmakokineetilised koostoimed

Levetiratsetaam 1000 mg päevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etünnülöstradiol ja levonorgestrel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2000 mg päevas ei mõjutanud digoksiini ja varfariini farmakokineetikat; protrombiini aeg ei muutunud. Digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide ja varfariini koosmanustamine levetiratsetaami farmakokineetikat ei mõjutanud.

Lahtistid

Üksikjuhtudel on teatatud levetiratsetaami vähenenud toimest, kui osmootilist lahtistavat makrogooli manustatakse koos suukaudse levetiratsetaamiga. Seetõttu ei tohi makrogooli suukaudselt manustada 1 tund enne ja 1 tund pärast levetiratsetaami manustamist.

Toit ja alkohol

Levetiratsetaami imendumist toit ei muutnud, küll aga vähenes veidi imendumise kiirus. Puuduvad andmed levetiratsetaami koostoime kohta alkoholiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb ravi levetiratsetaamiga üle vaadata. Nagu kõigi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida ka levetiratsetaamiga ravimise järsku lõpetamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde krampihooge, millel võivad olla naisele ja lootele rasked tagajärjed. Võimaluse korral tuleb eelistada monoterapiat, sest ravi mitme epilepsiaravimiga võib sõltuvalt kasutatavatest epilepsiaravimitest olla seotud suurema kaasasündinud väärarengute riskiga kui monoterapia.

Rasedus

Turuletulekujärgselt levetiratsetaami monoterapiiana kasutanud rasedate kohta saadud suur hulk andmeid (rohkem kui 1800 raseda andmed, kellest rohkem kui 1500 kasutasid ravimit I trimestril) ei viita suurte kaasasündinud väärarengute suuremale riskile. Monoterapiale levetiratsetaamiga *in utero* eksponeeritud laste neuroloogilise arengu kohta on saadaval vaid piiratud andmed. Olemasolevad epidemioloogilised uuringud (umbes 100 lapsel) ei viita neuroloogilise arengu häirete ega peetuse suuremale riskile.

Kui pärast hoolikat hindamist leitakse, et see on kliiniliselt vajalik, võib levetiratsetaami raseduse ajal kasutada. Sellisel juhul on soovitatav kasutada väikseimat toimivat annust.

Füsioloogilised muutused raseduse ajal võivad avaldada toimet levetiratsetaami kontsentratsioonile.

Raseduse ajal on ilmnenud levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni langust. Sagedamini esineb langust raseduse III trimestril (kuni 60% kontsentratsiooni tasemest enne rasedust). Rasedatele naistele, keda ravitakse levetiratsetaamiga tuleb tagada adekvaatne kliiniline jälgimine.

Imetamine

Levetiratsetaam eritub rinnapiima. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Kui levetiratsetaam-ravi on vajalik rinnaga toitmise ajal, siis tuleb hinnata ravim kasu/riski suhet.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilisi andmeid ei ole saadaval, võimalik risk inimesele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levetiratsetaam mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võimaliku erineva individuaalse tundlikkuse tõttu, võivad mõned patsiendid eriti ravi alguses või pärast annuse suurendamist kogeda unisust või teisi kesknärvisüsteemiga seotud sümptomeid. Seetõttu on soovitatav nimetatud patsientidel olla ettevaatlik tähelepanu nõudvate tegevuste sooritamisel, nt autojuhtimisel või masinate käsitlemisel. Patsientidele tuleb soovitada mitte autot juhtida ega masinaid käsitseda enne, kui nende võimekus selliste tegevuste sooritamiseks on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati järgmistest kõrvaltoimetest: nasofarüingiit, somnolentsus, peavalu, väsimus ja pearinglus. Kõrvaltoimete kokkuvõtte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koguanalüüsil. Nimetatud andmeid on täendatud levetiratsetaami avatud jätku-uuringutest saadud ning ka turuletulekujärgsete andmetega. Levetiratsetaami ohutuskokkuvõtte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel (täiskasvanud ja lapsed) ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral.

Loetletud kõrvaltoimed

Järgnevalt on toodud kliinilistes uuringutes (täiskasvanud, noorukid, lapsed ja üle 1 kuu vanused imikud) ja ravimi turuletuleku järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa. Kõrvaltoimed on esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras ja nende esinemissagedust defineeritakse järgmiselt : väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA organsüsteemide klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>			
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>
<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>	Nasofarügiit			Infektsioon
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>			Trombotsütopeenia, leukopeenia	Pantsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos
<u>Immuunsüsteemi häired</u>				Ravimist tingitud reakstioon eosinofiilia ja süsteemsete nähtudega (DRESS-sündroom), ülitundlikkus (sh angioödeem ja anafülaksia)
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>		Anoreksia	Kaalulangus, kaalutõus	Hüponatreemia
<u>Psühhiaatrilised häired</u>		Depressioon, vaenulikkus/ agressiivsus, ärevus, insomnia, närvilisus/ärrituvus	Suitsiidi katse, suitsidaalne mõtlemine, psühhootiline häire, ebataoline käitumine, hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne labiilsus/meeleolu kõikumine, agiteeritus	Suitsiid, isiksushäire, ebataoline mõtlemine, deliirium
<u>Närvisüsteemi häired</u>	Somnolentsus, peavalu	Krambid, tasakaaluhäire, pearinglus, letargia, treemor	Amneesia, mäluhäired, ebanormaalne koordineatsioon/ ataksia, paresteesia, tähelepanuhäire	Koreoatetoos, düskineesia, hüperkineesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia
<u>Silma kahjustused</u>			Diploopia, hägune nägemine	
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>		Vertiigo		
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>		Kõha		
<u>Seedetrakti häired</u>		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia,		Pankreatiit

		oksendamine, iiveldus		
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>			Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes	Maksapuudulikkus, hepatiit
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>		Lööve	Alopeetsia, ekseem, nahasügelus	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
<u>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</u>			Lihasnõrkus, müalgia	Rabdomüolüüs ja vere kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus*
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>				Äge neerukahjustus
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>		Astenia/väsimus		
<u>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</u>			Vigastus	

* Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mitte-jaapani päritolu patsientidega.

Kõrvaltoimete kirjeldus

Anoreksia risk on kõrgem kui levetiratsetaami manustatakse koos topiramaadiga. Mitmetel juhtudel täheldati pärast levetiratsetaami ärajätmist alopeetsia paranemist. Pantsütoopenia mõnedel juhtudel täheldati luuüdi supressiooni.

Entsefalopaatia juhtumeid esines üldjuhul ravi algul (mõnest päevast kuni mõne kuuni) ja need olid pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Lapsed

Platseebo-kontrollitud ja avatud jätku-uuringus raviti levetiratsetaamiga 190 last, vanuses 1 kuu...4-aastat; neist kuuskümmend patsiendile anti levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Levetiratsetaami anti platseebokontrolliga ja jätku-uuringus 645-le 4...16-aastasele patsiendile; neist 233 patsienti said levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Mõlemale vanusegrupile on lisatud ka levetiratsetaami kasutamise turuletulekujärgne kogemus.

Lisaks viidi läbi turuletulekujärgne ohutusuuring 101 imikul, vanuses alla 12 kuud. Alla 12-kuulistel epilepsiaga imikutel ei tuvastatud levetiratsetaami uusi ohutuse alaseid muutusi.

Levetiratsetaami ohutuskokkuvõtte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel ning kinnitatud epilepsia näidustuste korral. Laste platseebokontrolliga uuringute ohutusandmed vastasid täiskasvanute andmetele, v.a käitumuslikud ja psühhiaatrilised kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini lastel kui täiskasvanutel. Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 4...16-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: oksendamine (väga sage, 11,2%), agitatsioon (sage, 3,4%), meeleolu kõikumine (sage, 2,1%), labiilsus (sage, 1,7%), agressioon (sage, 8,2%), ebatavaline käitumine (sage, 5,6%) ja letargia (sage, 3,9%). Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 1-kuulistel...4-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: ärrituvus (väga sage, 11,7%) ja koordinatsioonihäire (sage, 3,3%).

Topeltpimedas platseebokontrolliga laste mittehalmemusuuringus hinnati levetiratsetaami kognitiivseid ja neurofüsioloogilisi toimeid partsiaalsete krambihoogudega lastele (4...16-aastased). Järeldati, et levetiratsetaam ei olnud erinev (mitte halmem) platseebost *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite* skooris võrreldes protokollijärgse populatsiooni algandmetega. Tulemused käitumuslikes ja tundmuslikes funktsioonides, mis osutavad levetiratsetaam-ravi saanud patsientide tervise halvenemisele, on agressiivne käitumine, mida mõõdetakse standardiseeritult ja süstematiseeritult kasutades valideeritud vahendit (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Patsientidel, kes said levetiratsetaam-ravi avatud jätku-uuringus, ei täheldatud käitumuslike ja tundmuslike funktsioonide halvenemist; ülalmainitud kriteeriumide järgi ei olnud agressiivne käitumine halvenenud võrreldes algandmetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Ravimi Matever üleannustamisel täheldati unisust, agiteeritust, agressiooni, teadvuse häireid, hingamise depressiooni ja koomat.

Üleannustamise ravi

Ägeda üleannustamise korral tuleb magu tühjendada maoloputuse või oksendamise esilekutsumise teel. Levetiratsetaami jaoks puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja võib sisaldada hemodialüüsi. Dialüüsiga on organismist eemaldatav 60% levetiratsetaamist ja 74% põhimetaboliidist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX14

Toimeaine levetiratsetaam on pürrolidooni derivaat (alfa-etüül-2-okso-1-pürrolidiinatsetamiidi S-enantiomeer), mis ei ole keemiliselt sarnane olemasolevate epilepsiavastaste toimeainetega.

Toimemehhanism

Levetiratsetaami toimemehhanismi ei ole veel täielikult välja selgitatud. *In vitro* ja *in vivo* uuringud kinnitavad, et levetiratsetaam ei mõjuta raku põhiomadusi ega normaalset neurotransmissiooni.

In vitro uuringud näitavad, et levetiratsetaam mõjutab intraneuronaalset Ca²⁺ ioonide sisaldust pärssides osaliselt N-tüüpi Ca-kanaleid ja vähendades Ca²⁺ vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja β-karboliniinide poolt põhjustatud GABA- ja glütsiini-tundlike voolude vähenemise. Peale selle on näidatud *in vitro* uuringutes, et levetiratsetaam seondub näriliste ajukoe teatud spetsiifiliste sidumiskohtadega. See sidumiskoht on sünaptilise vesiikli valk 2A, mida arvatakse olevat seotud vesiiklite fusiooni ja mediaatorite eksotsütoosiga. Levetiratsetaamil ja selle analoogidel on näidatud rida afiinseid sidumiskohti vesiiklite valguga 2A, mis korreleerub nende krambivastase toimega audiogeenses epilepsia mudelis hiirtel. See leid viitab, et interaktsioon levetiratsetaami ja sünaptiliste vesiiklite valguga 2A, võib omada tähtsust ravimi antiepileptilises toimemehhanismis.

Farmakodünaamilised toimed

Levetiratsetaam kutsub paljudes loomudelites esile (partiaalsete või esmaselt generaliseerunud haigushoogudega) krambivastase kaitse, avaldamata pro-konvulsandi toimet. Põhimetaboliit on inaktiivne. Inimesel on ravimi toime nii partiaalsete kui generaliseerunud epilepsiahoogude korral (epileptiformne hoog/fotoparoksüsmaalne reaktsioon) kinnitanud levetiratsetaami farmakoloogilise profiili laia spektrit.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiendravi partiaalsete krampide puhul koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel, lastel ja imikutel alates 1. elukuust:

Täiskasvanutel on levetiratsetaami efektiivsust näidatud kolmes platseebokontrollitud topeltpimeuuringus, kus kasutati annuseid 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg päevas, manustatuna 2 annusena, ravi kestusega kuni 18 nädalat. Koondanalüüsis leiti, et patsiente, kes stabiilse annuse juures (12/14 nädala jooksul) saavutasid partiaalsete krambihoogude nädalase sageduse 50%-lise või suurema vähenemise võrreldes esialgsesega, oli levetiratsetaami 1000, 2000 ja 3000 mg annuse grupis vastavalt 27,7%, 31,6% ja 41,3% ning platseebogrupis 12,6%.

Lapsed

Lastel (4...16-aastastel) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 198 patsienti ravi kestusega 14 nädalat. Selles uuringus said patsiendid levetiratsetaami fikseeritud annust 60 mg/kg/ööpäevas (manustati kaks korda päevas). 44,6% levetiratsetaamiga ravitud patsientidel ning 19,6% platseebogrupi patsientidel täheldati partiaalsete krambihoogude iganädalase esinemissageduse 50%-list või enamat vähenemist. Jätkuva pikaajalise ravi foonil olid 11,4% patsientidest krambivabad 6 kuud ning 7,2% patsientidest vähemalt 1 aasta.

Lastel (1 kuu...4-aastastel) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 116 patsienti ravi kestusega 5 päeva. Selles uuringus said patsiendid suukaudset lahust 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg või 50 mg/kg päevas vastavalt nende vanuselisele raviskeemile. Uuringus kasutati raviskeemi 20 mg/kg päevas kuni 40 mg/kg päevas imikutel (1...6 kuu vanused) ja 25 mg/kg päevas kuni 50 mg/kg päevas imikutel ja lastel (6 kuud...4-aastased). Kogu päevane annus manustati 2 korda päevas.

Efektiivsust hinnati vastusmääraga (patsientide hulk, kellel võrreldes algandmetega oli $\geq 50\%$ reduktsioon ööpäevaste partiaalsete krambihoogude sageduses), kasutades 48-tunnist video EEG-d tsentraalse pimelugejana. Efektiivsusuuringus osales 109 patsienti, kellel kasutati uuringu alguses ja hindamisperioodil vähemalt 24-tunnist video EEG-d. Ravivastus esines 43,6% levetiratsetaami-ravi saanutel ja 19,6% platseebogrupi patsientidel. Tulemused olid ühilduvad kogu vanusgrupi raames. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 8,6% patsientidest krampe vähemalt 6 kuu ja 7,8% vähemalt 1 aasta jooksul.

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes osales 35 alla 1-aastast partiaalsete krampidega imikut, kellest 13 olid alla 6-kuu vanused.

Monoteraapia partiaalsete krampide puhul koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16 aasta vanusest.

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiana tõestati topeltpimedas, paralleelgruppidega mittehaldvemuuringus võrrelduna kontrollitud vabanemisega (CR) karbamasepiiniga, mis hõlmas 576 esmaselt või hiljuti diagnoositud epilepsiaga patsienti, kes olid 16-aastased või vanemad. Patsientide kaasamiskriteeriumiks olid provotseerimata partiaalsed krambihood või ainult generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood. Patsiendid randomiseeriti karbamasepiin CR (400...1200 mg päevas) või levetiratsetaami (1000...3000 mg päevas) gruppi. Ravi kestus oli sõltuvalt vastusest kuni 121 nädalat.

Kuuekuune krambivaba periood saavutati 73,0% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 72,8% karbamasepiin CR-ga ravitud patsientidest; kohandatud absoluutne erinevus ravigruppide vahel oli

0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Rohkem kui pooled uuritavatest jäid krambivabaks kuni 12 kuuks (levetiratsetaami ja karbamasepiin CR grupist vastavalt 56,6% ja 58,5%).

Kliinilist kogemust peegeldavas uuringus võis piiratud arvul patsientidel, kellel saadi ravivastus levetiratsetaamravile (36 täiskasvanut 69-st), ära jätta samaaegsed antiepileptikumid.

Täiendravi müokloonsete krampidega täiskasvanutel ja juveniilse müokloonilise epilepsiaga noorukitel alates 12 aasta vanusest.

Levetiratsetaami efektiivsust uuriti 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus osalesid üle 12-aastased patsiendid idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga ja müoklooniliste krampidega erinevate sündroomide korral. Enamikul patsientidest oli juveniilne müoklooniline epilepsia.

Selles uuringus anti levetiratsetaami 3000 mg päevas, jagatuna kaheks annuseks.

58,3% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ja 23,3% platseebogrupi patsientidest oli müoklooniliste krampidega päevi nädala kohta 50% vähem. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 28,6% patsientidest müokloonilisi krampe vähemalt 6 kuu ja 21,0% vähemalt 1 aasta jooksul.

Täiendravi idiopaatilise generaliseerunud epilepsia primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampidega täiskasvanutel ja üle 12- aastastel lastel.

Levetiratsetaami efektiivsus tõestati 24-nädalase platseebokontrolliga topeltpimeuuringuga, mis kaasas idiopaatilist generaliseerunud epilepsiat põdevaid täiskasvanuid, noorukeid ja piiratud arvu lapsi, kellel erinevate sündroomidena (juveniilne müoklooniline epilepsia, juveniilne absaans-tüüpi epilepsia, lapse absaans-tüüpi epilepsia, epilepsia *grand mal* hoogudega ärkveloleku ajal) esinesid primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krampid (PGTC). Selles uuringus oli täiskasvanute ja noorukite annuseks 3000 mg päevas ning laste annuseks 60 mg/kg/päevas, jagatuna kaheks annuseks. 72,2% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 45,2% platseebogrupi patsientidest saadi PGTC—krampide enam kui 50%-line vähenemine nädalas. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 47,4% patsientidest toonilis-kloonilisi krampe vähemalt 6 kuud ning 31,5%-l vähemalt 1 aasta jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Levetiratsetaam on suure lahustuvuse ja permeaablusega ühend. Farmakokineetiline profiil on lineaarne, intra- ja interindividuaalsed erinevused on minimaalsed. Korduval manustamisel ravimi kliirens ei muutu. Puuduvad andmed soolistest, rassilistest või ööpäevase rütmi erinevustest. Farmakokineetiline profiil on võrreldav tervetel vabatahtlikel ja epilepsiahaigetel.

Täieliku ja lineaarse imendumise tõttu saab plasmakontsentratsiooni prognoosida levetiratsetaami suukaudse annuse põhjal väljendatuna mg/kg kehakaalu kohta. Seetõttu puudub vajadus levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni jälgimiseks.

Lastel ja täiskasvanutel on leitud oluline korrelatsioon sülje ja plasmakontsentratsiooni vahel (sülje/plasma kontsentratsiooni suhe oli suukaudse tableti ja 4 tunnise annustamise järgse ajavahemiku järel suukaudse lahuse puhul vahemikus 1...1,7).

Täiskasvanud ja noorukid

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub levetiratsetaam kiiresti. Suukaudne absoluutne biosaadavus on peaaegu 100%.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) tekib 1,3 tundi pärast manustamist. Püsikontsentratsioon tekib pärast 2 päeva kestnud ravimi manustamist skeemiga kaks korda ööpäevas.

Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) on tüüpiliselt 31 ja 43 $\mu\text{g/ml}$ vastavalt pärast ühekordse 1000 mg annuse ja korduva 1000 mg 2 korda ööpäevas annuse manustamist.

Imendumise ulatus ei sõltu annusest ja seda toit ei mõjuta.

Jaotumine

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad.

Levetiratsetaam ega tema põhimetaboliit ei ole plasmavalkudega märkimisväärselt seondunud (<10%). Levettiratsetaami jaotusruumala on ligikaudu 0,5...0,7 l/kg, väärtus, mis on lähedane kogu organismi veemahule.

Biotransformatsioon

Inimestel ei ole levettiratsetaami metabolism ulatuslik. Põhiline metaboolne rada (24% annusest) on atsetamiidgrupi ensümaatilise hüdroolüüsi. Põhimetaboliidi, ucb L057, moodustumist maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüümid ei toeta. Atsetamiidgrupi hüdroolüüs oli määratav paljudes kudedes, kaasa arvatud vererakkudes. Metaboliit ucb L057 on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Kindlaks on tehtud ka kaks vähemtähtsat metaboliiti. Üks saadi pürrolidoonrõnga hüdroksüülimisel (1,6% annusest) ja teine pürrolidoonrõnga avamisel (0,9% annusest). Muud kindlakstegemata komponendid moodustasid vaid 0,6% annusest.

Enantiomeeride vastastikust teineteiseks üleminekut ei leitud *in vivo* ei levettiratsetaami ega ka põhimetaboliidi puhul.

In vitro levettiratsetaam ja tema põhimetaboliit ei inhibeeri inimese tähtsamaid maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüüme (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glükuronüültransferaasi (UGT1A1 ja UGT1A6) ja epoksiidhüdroksülaasi aktiivsust. Lisaks ei mõjuta levettiratsetaam *in vitro* valproehappe glükuronidatsiooni.

Inimese maksarakkude kultuuris on levettiratsetaami toime ensüümidele CYP1A2, SULT1E1 või UGT1A1 vähene või puudub üldse. Levettiratsetaam põhjustab kergelt CYP2B6 ja CYP3A4 induktsiooni. Andmed, mis on saadud *in vitro* ja koostoimes suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, digoksiini ning varfariiniga *in vivo*, viitavad sellele, et *in vivo* ei teki olulist ensüüminduktsiooni. Seetõttu ei ole ravimi Matever koostoimed teiste ainetega tõenäolised ja vastupidi.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg täiskasvanutel oli 7±1 tundi ja see ei muutunud annusest, manustamisteest või korduvast manustamisest sõltuvalt. Organismi keskmine totaalne kliirens oli 0,96 ml/min/kg.

Peamine eritumine toimus uriiniga. Keskmiselt 95% annusest eritus uriiniga (ligikaudu 93% annusest eritus 48 tunni jooksul). Roojaga eritus vaid 0,3% annusest.

Levetiratsetaami ja põhimetaboliidi kumulatiivne eritumine uriiniga esimese 48 tunni jooksul oli vastavalt 66% ja 24% annusest.

Levetiratsetaami ja ucb L057 reaalne kliirens on vastavalt 0,6 ja 4,2 ml/min/kg, mis näitab, et levettiratsetaam eritub glomerulaarfiltratsiooni teel sellele järgneva tagasiimendumisega neerutorkestes ja et põhimetaboliit eritub samuti glomerulaarfiltratsiooni ning lisaks veel aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Levettiratsetaami eliminatsioon on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga.

Eakad

Eakatel patsientidel on poolväärtusaeg pikenenud umbes 40% võrra (10...11 tundi). See on seotud neerufunktsiooni langusega (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Nii levettiratsetaami kui põhimetaboliidi kliirens on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Seetõttu on mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav korrigeerida ravimi Matever ööpäevast säilitusannust kreatiniini kliirensi alusel (vt lõik 4.2).

Anuuriaga lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel oli poolväärtusaeg 25 ja 3,1 tundi vastavalt dialüüsivahelisel perioodil ja dialüüsi ajal. Tüüpilise 4-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldati organismist 51% levetiratsetaamist.

Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustuse korral levetiratsetaami kliirens oluliselt ei muutunud. Enamikel raske maksakahjustusega patsientidel vähenes levetiratsetaami kliirens üle 50% samaaegse neerukahjustuse tõttu (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lapsed (4...12-aastased)

Ühekordse suukaudse annuse (20 mg/kg) manustamise järgselt epilepsiaga lastele (6...12-aastased) oli levetiratsetaami poolväärtusaeg 6,0 tundi. Ilmne kehakaaluga täpsustuv kliirens oli ligikaudu 30% kõrgem kui täiskasvanud epileptikutel.

Pärast korduva suukaudse annuse (20...60 mg/kg/päevas) manustamist epilepsiaga lastele (4...12-aastased) imendus levetiratsetaam kiiresti. Kontsentratsiooni maksimum plasmas tekkis 0,5...1,0 tundi pärast annustamist. Plasma kontsentratsiooni maksimum ja kõvera alune pindala suurenesid lineaarselt ja annusest sõltuvalt. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 tundi. Totaalne kliirens oli 1,1 ml/min/kg.

Imikud ja väikelapsed (1-kuused...4-aastased)

Pärast 100 mg/ml suukaudse lahuse ühekordset (20 mg/kg) manustamist epileptilistele lastele (1-kuused...4-aastased), imendus levetiratsetaam kiiresti ja plasma kontsentratsiooni maksimumi teket täheldati ligikaudu 1 tundi pärast annustamist. Farmakokineetilised tulemused viitasid sellele, et poolväärtusaeg oli lühem (5,3 tundi) kui täiskasvanutel (7,2 tundi) ja totaalne kliirens kiirem (1,5 ml/min/kg) kui täiskasvanutel (0,96 ml/min/kg).

Selle populatsiooni (1-kuused...16-aastased) kehakaal oli märkimisväärselt korrelatsioonis ilmnenu kliirensiga (kehakaalu tõusuga tõusis ka kliirens) ja distributsiooni mahuga. Samuti avaldas mõlemale parameetritele toimet vanus. Toime avaldus noorematel väikelastel ning vähenes vanusega, olles ebaoluline 4. eluaastaks.

Mõlema populatsiooni farmakokineetilistes uuringutes tõusis levetiratsetaami kliirens ligi 20% kui seda manustati koos ensüüme indutseeriva antiepileptilise ravimiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenu kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes (rottidel ja vähemal määral hiirtel) inimese raviannustele sarnaste annuste manustamisel ning need võivad olla kliinisel kasutamisel olulised: muutused maksas, mis viitavad adaptatiivset laadi vastusele nagu maksa kaalu suurenemine ja tsentrilobulaarne hüpertroofia, rasvifiltratsioon ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine plasmas.

Ei ole ilmnenu kõrvaltoimeid isaste ja emaste rottide fertiilsusele või reproduktsioonile täiskasvanute ja F1 generatsioonis annuses kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis vastab 6-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Kahes embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati rottidele 400, 1200 ja 3600 mg/kg ööpäevas. Ainult ühes uuringus (annusega 3600 mg/kg ööpäevas) esines kerge langus loote kehakaalus, mida seostati skeleti väärtarengute/väiksemate anomaaliatega marginaalse tõusuga. Toimet loote suremusele ja

malformatsioonide esinemissageduse tõusule ei olnud. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli tiinetel emasrottidel 3600 mg/kg ööpäevas (mis vastab 12-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta) ja loodetel 1200 mg/kg ööpäevas.

Neljas embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati küülikutele 200, 600, 800, 1200 ja 1800 mg/kg ööpäevas. 1800 mg/kg ööpäevane annus põhjustas märkimisväärset toksilisust emasloomal ja loote kehakaalu langust koos loodete kardiovaskulaarsete/skeletimuutuste esinemise tõusuga. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli emasloomadel <200 mg/kg ööpäevas ja loodetel 200 mg/kg ööpäevas (mis vastab soovituslikule maksimaalsele päevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1800 mg/kg ööpäevas levetiratsetaami. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli \geq 1800 mg/kg ööpäevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähene (6-kordne soovituslik maksimaalne päevane annus inimesel mg/m² kohta).

Neonataalsete ja juveniilsete katseloomadega (rotid, koerad) läbiviidud uuringud annuste puhul kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis on 6...17-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m² kohta) näitasid, et kõrvalekaldeid katseloomade arengu ja küpsuse tulemusnäitajates ei tekkinud.

Keskkonnariski hindamine

Matever kasutamine vastavalt tooteinfole ei põhjusta tõenäoliselt vastuvõetamatuid keskkonnamõjusid (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon (A-tüüp)
Hüdroksüpropüültselluloos (L)

Tableti kate

Matever, 250 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Kate (sinine) sisaldab:
Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Talk
Propüleenglükool (E1520)
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)
Päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110)
Kinoliinkollane alumiiniumlakk (E104)

Matever, 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Kate (kollane) sisaldab:
Hüdroksüpropüültselluloos (E463)
Hüpromelloos (E464)
Propüleenglükool (E1520)
Kinoliinkollane alumiiniumlakk (E104)

Sorbiinhape (E200)
Sorbitaanmonooleaat (E494)
Titaandioksiid (E171)
Vanilliin

Matever, 750 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Kate (oranž) sisaldab:
Hüpromelloos (E464)
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)
Päikeseloojangu kollane FCF alumiiniumlakk (E110)
Punane raudoksiid (E172)
Makrogool/PEG 4000
Titaandioksiid (E171)

Matever, 1000 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Kate (valge) sisaldab:
Hüpromelloos (E464)
Laktoosmonohüdraat
Makrogool/PEG 4000
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Matever, 250 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiinium/PVC/PE/PVDC blistrid pappkarbis, mis sisaldavad 20, 30, 50, 60, 100 ja 200 (2 pakendist koosnev hulgpakend, milles mõlemas 100 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

Matever, 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiinium/PVC/PE/PVDC blistrid pappkarbis, mis sisaldavad 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 ja 200 (2 pakendist koosnev hulgpakend, milles mõlemas 100 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

Matever, 750 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiinium/PVC/PE/PVDC blistrid pappkarbis, mis sisaldavad 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 ja 200 (2 pakendist koosnev hulgpakend, milles mõlemas 100 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

Matever, 1000 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiinium/PVC/PE/PVDC blistrid pappkarbis, mis sisaldavad 10, 20, 30, 50, 60, 100 ja 200 (2 pakendist koosnev hulgipakend, milles mõlemas 100 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
153 51 Pallini
Attiki, Kreeka

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Matever, 250 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

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, õhukese polümeerikattega tabletid

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, õhukese polümeerikattega tabletid

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, õhukese polümeerikattega tabletid

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. oktoober 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. Juuni 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever, 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

5 ml vial sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

Tedaolevat toimet omav abiaine

1 ml sisaldab 3,81 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge, värvitu kontsentraat.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Matever on näidustatud monoterapiana partsiaalsete krambihogude, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16 aasta vanusest.

Matever on näidustatud täiendava ravina:

- partsiaalsete krambihogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 4 aasta vanusest.
- müoklooniliste krambihogude korral täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kellel on juveniilne müoklooniline epilepsia.
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihogude korral idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest.

Ravimi Matever kontsentraat on alternatiivne ravivõimalus patsientidele, kellel ajutiselt ei ole võimalik suukaudselt ravimit manustada.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi levetiratsetaamiga võib teostada intravenoosselt või suukaudu manustatuna.

Üleminek suukaudselt manustamiselt intravenoossele või vastupidi on võimalik läbi viia kohe, ilma tiitrimata. Kogu ööpäevane annus ja manustamissagedus peab jääma samaks.

Monoterapia täiskasvanutele ja üle 16-aastastele noorukitele

Soovitav annus ravi alustamisel on 250 mg kaks korda päevas, mida tuleb kahe nädala pärast suurendada esialgse terapeutilise annuseni 500 mg kaks korda päevas. Annust võib edaspidi suurendada 250 mg kaupa kaks korda päevas iga kahe nädala pärast olenevalt kliinilisest vastusest. Maksimaalne annus on 1500 mg kaks korda päevas.

Täiendav ravi täiskasvanutele (≥ 18 -aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga üle 50 kg

Esialgne annus on 500 mg kaks korda päevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest, võib päevaannust suurendada kuni 1500 mg-ni kaks korda päevas. Annuste muutmist 500 mg kaupa kaks korda päevas kas suuremaks või väiksemaks võib läbi viia iga kahe kuni nelja nädala järel.

Ravi kestus

Puuduvad andmed pikema kui 4 päeva kestva intravenoosse levetiratsetaam-ravi kohta.

Ravi katkestamine

Kui on vajadus levetiratsetaam-ravi katkestamiseks, on soovitatav see ära jätta järk-järgult (nt täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg 500 mg kaupa kaks korda ööpäevas iga 2...4 nädala järel; lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg ei tohi annuse vähendamine ületada 10 mg/kg kaks korda ööpäevas iga kahe nädala järel).

Patsientide erirühmad

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Annuse kohaldamine on soovitatav neerukahjustusega eakatel patsientidel (vt "Neerukahjustus").

Neerukahjustus

Ööpäevane annus tuleb määrata individuaalselt, lähtuvalt neerufunktsioonist.

Täiskasvanud patsientide puhul lähtuge alltoodud tabelist ja kohaldage annus vastavalt. Selle tabeli kasutamiseks tuleb eelnevalt määrata patsiendi kreatiniini kliirens (CL_{cr}) ml/min. CL_{cr} ml/min võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vanus (aastates)}] \times \text{kehakaal (kg)}}{72 \times \text{seerumi kreatiniinisaldus (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ naistel})$$

Seejärel kohandatakse CL_{cr} keha pindalale (BSA) järgnevalt:

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

Annuse kohaldamine neerukahjustusega täiskasvanud patsientidele ja noorukitele kehakaaluga üle 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja sagedus
Normaalne	≥ 80	500...1500 mg kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	500...1000 mg kaks korda ööpäevas
Mõõdukas	30...49	250...750 mg kaks korda ööpäevas
Raske	< 30	250...500 mg kaks korda ööpäevas
Lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsiendid käimasolev dialüüs ⁽¹⁾	-	500...1000 mg üks kord ööpäevas ⁽²⁾

⁽¹⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 750 mg levetiratsetaami.

⁽²⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 250...500 mg

Neerukahjustusega lastel tuleb levetiratsetaami annust kohaldada vastavalt neerufunktsiooni kahjustuse astmele, sest levetiratsetaami kliirens on seotud neerufunktsiooniga. See soovitus põhineb uuringul neerukahjustusega täiskasvanud patsientidega.

Noorukite, laste ja imikute CL_{cr} ml/min/1,73m² võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Kehapikkus (cm) x ks}}{\text{Seerumi kreatiniin (mg/dl)}}$$

ks= 0,55 (alla 13-aastaste laste ja naissoost noorukite puhul); ks= 0,7 (meessoost noorukite puhul)

Annuse kohaldamine neerukahjustusega lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 50 kg:

Rühm	Kreatiniini kliirens (ml/min/1,73m ²)	Annus ja sagedus
		Lapsed alates 4. eluaastast ja noorukid kehakaaluga alla 50 kg
Normaalne	≥ 80	10...30 mg/kg (0,10...0,30 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Kerge	50-79	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Mõõdukas	30-49	5...15 mg/kg (0,05...0,15 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Raske	< 30	5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg) kaks korda ööpäevas
Lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsiendid käimasolev dialüüs	--	10...20 mg/kg (0,10 to 0,20 ml/kg) üks kord ööpäevas ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetiratsetaami.

⁽²⁾ Dialüüsi järgselt on soovitatav manustada täiendavalt 5...10 mg/kg (0,05...0,10 ml/kg).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral ei ole annuse kohaldamine vajalik. Raske maksakahjustuse korral võib kreatiniini kliirens varjata neerupuudulikkust. Seetõttu on soovitatav kreatiniini kliirensi korral <60 ml/min/1,73m², ööpäevast säilitusannust vähendada 50%.

Lapsed

Arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama ravimvormi, pakendi suuruse ja tugevuse.

Monoteraapia

Ravimi Matever monoteraapia ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 16-aastastel noorukitel pole tõestatud. Andmed puuduvad.

Täiendav ravi lastele vanuses 4...11 eluaastat ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg

Algannus on 10 mg/kg kaks korda päevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest võib annust suurendada kuni 30 mg/kg kaks korda päevas. Annuse muutused ülespoole või allapoole iga kahe nädala järel ei tohi ületada 10 mg/kg kaks korda päevas. Tuleb kasutada madalaimat efektiivset annust.

Annused lastele, kelle kehakaal on 50 kg või üle selle, on samad, mis täiskasvanutel.

Annusesoovitused lastele ja noorukitele:

Kehakaal	Algannus: 10 mg/kg kaks korda päevas	Maksimaalne annus: 30 mg/kg kaks korda päevas
15 kg ⁽¹⁾	150 mg kaks korda päevas	450 mg kaks korda päevas
20 kg ⁽¹⁾	200 mg kaks korda päevas	600 mg kaks korda päevas
25 kg	250 mg kaks korda päevas	750 mg kaks korda päevas
Alates 50 kg ⁽²⁾	500 mg kaks korda päevas	1500 mg kaks korda päevas

⁽¹⁾Lapsed kehakaaluga 25 kg või alla selle peaksid ravi alustama eelistatult Matever 100 mg/ml suukaudse lahusega.

⁽²⁾Annused lastele ja noorukitele kehakaaluga 50 kg või üle selle, on samad, mis täiskasvanutel.

Täiendav ravi imikutele ja alla 4-aastastele lastele

Matever infusioonilahuse kontsentradi ohutus ja efektiivsus imikutel ja alla 4-aastastel lastel pole tõestatud.

Informatsioon olemasolevate andmete kohta on lõigus 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid annustamissoovitused puuduvad.

Manustamisviis

Matever kontsentraat on ainult intravenoosseks kasutamiseks, vajalik annus tuleb lahjendada vähemalt 100 milliliitris sobivas lahustis ning manustada 15-minutilise intravenoosse infusioonina (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste pürrolidooni derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Levetiratsetaami manustamine neerufunktsioonihäirega patsientidele nõuab annuse kohaldamist. Raske maksafunktsioonihäirega patsientidel on soovitatav enne annuse valimist määrata neerufunktsioon (vt lõik 4.2).

Äge neerukahjustus

Levetiratsetaami kasutamist on väga harva seostatud ägeda neerukahjustusega, mis on tekkinud mõne päeva kuni mõne kuu jooksul.

Vererakkude arv

Levetiratsetaami manustamisega seoses on harvadel juhtudel kirjeldatud vähenenud vererakkude arvu (neutropeenia, agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia ja pantsütopeenia), mis esineb üldjuhul ravi alguses. Täielik vererakkude analüüs soovitatakse teha patsientidel, kellel esineb väljendunud nõrkus, püreeksia, korduvad infektsioonid või koagulatsioonihäired (lõik 4.8).

Suitsiid

Epilepsiaavastaste ainetega (k.a levetiratsetaam) ravitud patsientidel on täheldatud suitsiide, suitsiidikatseid ning suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Epilepsiaavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitab suitsidaalsete mõtete ja käitumise tekke vähest tõusu. Mehhanism pole teada.

Seetõttu peab patsiente jälgima depressiooni ja/või suitsidaalsete mõtete ja käitumise suhtes ning kaaluda tuleb sobiva ravi vajalikkust. Patsiente (ja nende hooldajaid) peab teavitama, et nad annaksid

igast depressiooni ja/või suitsidaalse mõtte ja käitumise ilmingust koheselt teada meditsiinilise nõustamise saamiseks.

Lapsed

Olemasolevad andmed ei viita ravimi mõjule laste kasvu ja puberteedi suhtes. Ometi on teadmata ravimi pikaajaline toime laste õppimisvõimele, intelligentsusele, kasvule, endokriinsele funktsioonile, puberteedile ja võimele rasestuda.

Abiained

See ravim sisaldab 57,21 mg naatriumi ühe maksimaalse üksikannuse kohta, mis vastab 2,86% -le Maailma Teriseorganisatsiooni poolt soovitatavast 2 g naatriumi päevasest kogusest täiskasvanule.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antiepileptilised ravimid

Täiskasvanutega läbiviidud turustamis-eelsete kliiniliste uuringute andmed viitavad sellele, et levetiratsetaam ei mõjuta kasutatava antiepileptilise ravimi (fenütoiin, karbamasepiin, valproehape, fenobarbitaal, lamotrigiin, gabapentiin ja primidoon) seerumikontsentratsiooni ja et need antiepileptilised ravimid ei mõjuta levetiratsetaami farmakokineetikat.

Sarnaselt täiskasvanutega ei ole pediatrilistel patsientidel tõendeid ravimi kliiniliselt oluliste ravimi koostoitete kohta, kui ravimit manustatakse päevas kuni 60 mg ühe kg kehakaalu kohta. Farmakokineetiliste interaktsioonide retroseptiivne hinnang epilepsiaga lastel ja noorukitel (4...17-aastased) kinnitas, et täiendav ravi suukaudselt manustatava levetiratsetaamiga ei mõjutanud samaegselt manustatavate karbamasepiini ja valproaadi tasakaalukontsentratsiooni. Kuigi andmed viitavad sellele, et levetiratsetaami kliirens on ensüüme indutseerivaid antiepileptilisi ravimeid kasutavatel lastel 20% suurem. Annuse kohaldamine ei ole vajalik.

Probenetsiid

Probenetsiid (500 mg neli korda ööpäevas), renaalse tubulaarse sekretsiooni blokaator, inhibeerib põhimetaboliidi renaalset kliirensit, kuid mitte levetiratsetaami oma. Sellegipoolest jääb selle metaboliidi kontsentratsioon madalaks.

Metotreksaat

Levetiratsetaami ja metotreksaadi koosmanustamisel on teatatud metotreksaadi kliirensi langusest, mis viib suurenenud/pikenenud metotreksaadi kontsentratsioonini veres kuni võimaliku mürgistuseni. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida metotreksaadi ja levetiratsetaami sisaldust veres

Suukaudsed kontratseptiivid ja teised farmakokineetilised koostoimed

Levetiratsetaam 1000 mg päevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etüüülöstradiool ja levonorgestrel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2000 mg päevas ei mõjutanud digoksiini ja varfariini farmakokineetikat; protrombiini aeg ei muutunud. Digoksiini, suukaudsete kontratseptiivide ja varfariini koosmanustamine levetiratsetaami farmakokineetikat ei mõjutanud.

Alkohol

Puuduvad andmed levetiratsetaami koostoime kohta alkoholiga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb ravi levetiratsetaamiga üle vaadata. Nagu kõigi epilepsiaravimite puhul, tuleb vältida ka levetiratsetaamiga ravimise järsku lõpetamist, sest see võib kutsuda esile läbimurde krampihooge, millel võivad olla naisele ja lootele rasked tagajärjed. Võimaluse korral tuleb eelistada monoterapiat, sest ravi mitme epilepsiaravimiga võib sõltuvalt kasutatavatest epilepsiaravimitest olla seotud suurema kaasasündinud vääringute riskiga kui monoterapia.

Rasedus

Turuletulekujärgselt levetiratsetaami monoterapiana kasutanud rasedate kohta saadud suur hulk andmeid (rohkem kui 1800 raseda andmed, kellest rohkem kui 1500 kasutasid ravimit I trimestril) ei viita suurte kaasasündinud vääringute suuremale riskile. Monoterapiale levetiratsetaamiga *in utero* eksponeeritud laste neuroloogilise arengu kohta on saadaval vaid piiratud andmed. Olemasolevad epidemioloogilised uuringud (umbes 100 lapsel) ei viita neuroloogilise arengu häirete ega peetuse suuremale riskile.

Kui pärast hoolikat hindamist leitakse see on kliiniliselt vajalik, võib levetiratsetaami raseduse ajal kasutada. Sellisel juhul on soovitatav kasutada väikseimat toimivat annust.

Füsioloogilised muutused raseduse ajal võivad avaldada toimet levetiratsetaami kontsentratsioonile.

Raseduse ajal on ilmnenud levetiratsetaami plasmakontsentratsiooni langust. Sagedamini esineb langust raseduse III trimestril (kuni 60% kontsentratsiooni tasemest enne rasedust). Rasedatele naistele, keda ravitakse levetiratsetaamiga tuleb tagada adekvaatne kliiniline jälgimine.

Imetamine

Levetiratsetaam eritub rinnapiima. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Kui levetiratsetaam-ravi on vajalik rinnaga toitmise ajal, siis tuleb hinnata ravim kasu/riski suhet.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliinilisi andmeid ei ole saadaval, võimalik risk inimesele on teadmata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levetiratsetaam mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võimaliku erineva individuaalse tundlikkuse tõttu, võivad mõned patsiendid eriti ravi alguses või pärast annuse suurendamist kogeda unisust või teisi kesknärvisüsteemiga seotud sümptomeid. Seetõttu on soovitatav nimetatud patsientidel olla ettevaatlik tähelepanu nõudvate tegevuste sooritamisel, nt autojuhtimisel või masinate käsitlemisel. Patsientidele tuleb soovitada mitte autot juhtida ega masinaid käsitseda enne, kui nende võimekus selliste tegevuste sooritamiseks on selgunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati järgmistest kõrvaltoimetest: nasofarüingiid, somnolentsus, peavalu, väsimus ja pearinglus. Kõrvaltoimete kokkuvõtte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koguanalüüsil. Nimetatud andmeid on täiendatud levetiratsetaami avatud jätku-uuringutest saadud andmetega ning ka turuletulekujärgsete andmetega. Levetiratsetaami ohutuskokkuvõtte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel (täiskasvanud ja lapsed) ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral. Kuna levetiratsetaami intravenoosse manustamise kohta ei ole veel piisavalt andmeid ja kuna suukaudse ning intravenoosse ravimvormi biosaadavused on võrdsed, põhinevad intravenoosse levetiratsetaami ohutusandmed levetiratsetaami suukaudse ravimvormi omadel.

Loetletud kõrvaltoimed

Järgnevalt on toodud kliinilistes uuringutes (täiskasvanud, noorukid ja lapsed) ja ravimi turuletuleku järgselt kirjeldatud kõrvaltoimed organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa. Kõrvaltoimed on esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras ja nende esinemissagedust defineeritakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA organsüsteemi de klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>			
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>
<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>	Nasofarüngiit			Infektsioon
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>			Trombotsütopeenia, leukopeenia	Pantsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos
<u>Immuunsüsteemi häired</u>				Ravimist tingitud reaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete nähtudega (DRESS- sündroom), ülitundlikkus (sh angioödeem ja anafülaksia)
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>		Anoreksia	Kaalulangus, kaalutõus	Hüponatreemia
<u>Psühhiaatrilise d häired</u>		Depressioon, vaenulikkus/ agressiivsus, ärevus, insomnia, närvilisus/ ärrituvus	Suitsiidi katse, suitsidaalne mõtlemine, psühhootiline häire, ebatavaline käitumine, hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne labiilsus/meeleolu kõikumine, agiteeritus	Suitsiid, isiksushäire, ebatavaline mõtlemine, deliirium
<u>Närvisüsteemi häired</u>	Somnolentsus, peavalu	Krambid, tasakaaluhäire, pearinglus, letargia, treemor	Amneesia, mäluhäired, ebanormaalne koordinatsioon/ ataksia, paresteesia, tähelepanuhäire	Koreoatetoos, düskeesia, hüperkineesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia
<u>Silma kahjustused</u>			Diploopia, hägune nägemine	
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>		Vertiigo		
<u>Respiratoorse d, rindkere ja</u>		Köha		

<u>mediastiinium</u> <u>i häired</u>				
<u>Seedetrakti</u> <u>häired</u>		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendamine, iiveldus		Pankreatiit
<u>Maksa ja</u> <u>sapiteede</u> <u>häired</u>			Kõrvalekalded maksafunktsiooni testide väärtustes	Maksapuudulikkus, hepatiit
<u>Naha ja</u> <u>nahaaluskoe</u> <u>kahjustused</u>		Lööve	Alopeetsia, ekseem, nahasügelus	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi- Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
<u>Lihaskoe</u> <u>ja sidekoe</u> <u>kahjustused</u>			Lihasnõrkus, müalgia	Rabdomüolüüs ja vere kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus*
<u>Neerude ja</u> <u>kuseteede</u> <u>häired</u>				Äge neerukahjustus
<u>Üldised</u> <u>haired</u> <u>ja</u> <u>manustamisko</u> <u>ha</u> <u>reaktsioonid</u>		Asteenia/väsimus		
<u>Vigastus,</u> <u>mürgistus ja</u> <u>protseduuri</u> <u>tüsistused</u>			Vigastus	

* Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mitte-jaapani päritolu patsientidega.

Kõrvaltoimete kirjeldus

Anoreksia risk on kõrgem kui levetiratsetaami manustatakse koos topiramaadiga. Mitmetel juhtudel täheldati pärast levetiratsetaami ärajätmist alopeetsia paranemist. Pantsütoopenia mõnedel juhtudel täheldati luuüdi supressiooni.

Entsefalopaatia juhtumeid esines üldjuhul ravi algul (mõnest päevast kuni mõne kuuni) ja need olid pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Lapsed

Platseebo-kontrollitud ja avatud jätku-uuringus raviti levetiratsetaamiga 190 last, vanuses 1 kuu...4-aastat; neist 60 patsiendile anti levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Levettiratsetaami anti platseebokontrolliga ja jätku-uuringus 645-le 4...16-aastasele patsiendile; neist 233 patsienti said levetiratsetaami platseebokontrolliga uuringus. Mõlemale vanusegrupile on lisatud ka levetiratsetaami kasutamise turuletulekujärgne kogemus.

Lisaks viidi läbi turuletulekujärgne ohutusuuring 101 imikul, vanuses alla 12 kuud. Alla 12-kuulistel epilepsiaga imikutel ei tuvastatud levetiratsetaami uusi ohutuse alaseid muutusi.

Levetiratsetaami ohutuskokkuvõtte on üldiselt sarnane kõigil vanusegruppidel ning kinnitatud epilepsianäidustuste korral. Laste platseebokontrolliga uuringute ohutusandmed vastasid täiskasvanute andmetele, v.a käitumuslikud ja psühhiaatrilised kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini lastel kui

täiskasvanutel. Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 4...16-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: oksendamine (väga sage, 11,2%), agitatsioon (sage, 3,4%), meeleolu kõikumine (sage, 2,1%), labiilsus (sage, 1,7%), agressioon (sage, 8,2%), ebatavaline käitumine (sage, 5,6%) ja letargia (sage, 3,9%). Võrreldes teiste vanusegruppidega teatati ohutusprofiili kokkuvõttes sagedamini 1-kuulistel...4-aastastel lastel järgmistest kõrvaltoimetest: ärrituvus (väga sage, 11,7%) ja koordinatsioonihäire (sage, 3,3%).

Topeltpimedas platseebokontrolliga laste mittehalvemusuuringus hinnati levetiratsetaami kognitiivseid ja neurofüsioloogilisi toimeid partsiaalsete krambihoogudega lastele (4...16-aastased). Järeldati, et levetiratsetaam ei olnud erinev (mitte halvem) platseebost *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite* skooris võrreldes protokollijärgse populatsiooni algandmetega. Tulemused käitumuslikes ja tundmuslikes funktsioonides, mis osutavad levetiratsetaam-ravi saanud patsientide tervise halvenemisele, on agressiivne käitumine, mida mõõdetakse standardiseeritult ja süstematiseeritult kasutades valideeritud vahendit (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Patsientidel, kes said levetiratsetaam-ravi avatud jätku-uuringus ei täheldatud käitumuslike ja tundmuslike funktsioonide halvenemist; ülalmainitud kriteeriumide järgi ei olnud agressiivne käitumine halvenenud võrreldes algandmetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Ravimi Matever üleannustamisel täheldati unisust, agiteeritust, agressiooni, teadvuse häireid, hingamise depressiooni ja koomat.

Üleannustamise ravi

Ägeda üleannustamise korral tuleb magu tühjendada maoloputuse või oksendamise esilekutsumise teel. Levetiratsetaami jaoks puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja võib sisaldada hemodialüüsi. Dialüüsiga on organismist eemaldatav 60% levetiratsetaamist ja 74% põhimetaboliidist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX14.

Toimeaine levetiratsetaam on pürrolidooni derivaat (alfa-etüül-2-okso-1-pürrolidiinatsetamiidi S-enantiomeer), mis ei ole keemiliselt sarnane olemasolevate epilepsiavastaste toimeainetega.

Toimemehhanism

Levetiratsetaami toimemehhanismi ei ole veel täielikult välja selgitatud. *In vitro* ja *in vivo* uuringud kinnitavad, et levetiratsetaam ei mõjuta raku põhiomadusi ega normaalset neurotransmissiooni.

In vitro uuringud näitavad, et levetiratsetaam mõjutab intraneuronaalset Ca²⁺ ioonide sisaldust pärssides osaliselt N-tüüpi Ca-kanaleid ja vähendades Ca²⁺ vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja β-karboliinide poolt põhjustatud GABA- ja glütsiini-tundlike voolude vähenemise. Peale selle on näidatud *in vitro* uuringutes, et levetiratsetaam seondub

näriiliste ajukoe teatud spetsiifiliste sidumiskohtadega. See sidumiskoht on sünaptilise vesiikli valk 2A, mida arvatakse olevat seotud vesiiklite fusiooni ja mediaatorite eksotsütoosiga. Levetiratsetaami ja selle analoogidel on näidatud rida afiinseid sidumiskohti vesiiklite valguga 2A, mis korreleerub nende krambivastase toimega audiogeenses epilepsia mudelis hiirtel. See leid viitab, et interaktsioon levetiratsetaami ja sünaptiliste vesiiklite valguga 2A, võib omada tähtsust ravimi antiepileptilises toimetehhanismis.

Farmakodünaamilised toimed

Levetiratsetaam kutsub paljudes loomudelites esile (partsiaalsete või esmaselt generaliseerunud haigushoogudega) krambivastase kaitse, avaldamata pro-convulsandi toimet. Põhimetaboliit on inaktiivne. Inimesel on ravimi toime nii partsiaalsete kui generaliseerunud epilepsiahoogude korral (epileptiformne hoog/fotoparoksüsmaalne reaktsioon) kinnitanud prekliinilise farmakoloogilise profiili laia spektrit.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiendravi partsiaalsete krampide puhul koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4. eluaastast:

Täiskasvanutel on levetiratsetaami efektiivsust näidatud kolmes platseebokontrollitud topeltpimeuuringus, kus kasutati annuseid 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg päevas, manustatuna 2 annusena, ravi kestusega kuni 18 nädalat. Koondanalüüsis leiti, et patsiente, kes stabiilse annuse juures (12/14 nädala jooksul) saavutasid partsiaalsete krambihoogude nädalase sageduse 50%-lise või suurema vähenemise võrreldes esialgsellega oli levetiratsetaami 1000, 2000 ja 3000 mg annuse grupis vastavalt 27,7%, 31,6% ja 41,3% ning platseebogrupis 12,6%.

Lapsed

Lastel (4...16-aastastel) tõestati levetiratsetaami efektiivsus platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, mis hõlmas 198 patsienti ravi kestusega 14 nädalat. Selles uuringus said patsiendid levetiratsetaami fikseeritud annust 60 mg/kg/ööpäevas (manustati kaks korda päevas).

44,6% levetiratsetaamiga ravitud patsientidel ning 19,6% platseebogrupi patsientidel täheldati partsiaalsete krambihoogude iganädalase esinemissageduse 50%-list või enamat vähenemist. Jätkuva pikaajalise ravi foonil olid 11,4% patsientidest krambivabad 6 kuud ning 7,2% patsientidest vähemalt 1 aasta.

Platseebo-kontrolliga kliinilistes uuringutes osales 35 alla 1-aastast partsiaalsete krampidega imikut, kellest 13 olid alla 6-kuu vanused.

Monoteraapia partsiaalsete krampide puhul koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16aasta vanusest.

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiana tõestati topeltpimedas, paralleelgruppidega mittehalvemuuringus võrrelduna kontrollitud vabanemisega (CR) karbamasepiiniga mis hõlmas 576 esmaselt või hiljuti diagnoositud epilepsiaga patsienti, kes olid 16-aastased või vanemad.

Patsientide kaasamiskriteeriumiks olid provotseerimata partsiaalsed krambihood või ainult generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood. Patsiendid randomiseeriti karbamasepiin CR (400...1200 mg päevas) või levetiratsetaami (1000...3000 mg päevas) gruppi. Ravi kestus oli sõltuvalt vastusest kuni 121 nädalat.

Kuuekuune krambivaba periood saavutati 73,0% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 72,8% karbamasepiin CR-ga ravitud patsientidest; kohandatud absoluutne erinevus ravigruppide vahel oli 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Rohkem kui pooled uuritavatest jäid krambivabaks kuni 12 kuuks (levetiratsetaami ja karbamasepiin CR grupist vastavalt 56,6% ja 58,5%).

Kliinilist kogemust peegeldavas uuringus võis piiratud arvul patsientidel kellel saadi ravivastus levetiratsetaam-ravile (36 täiskasvanut 69-st), ära jätta samaaegsed antiepileptikumid.

Täiendravi müokloonsete krampidega täiskasvanutel ja juveniilse müokloonilise epilepsiaga noorukitel alates 12aasta vanusest.

Levetiratsetaami efektiivsust uuriti 16 nädalat kestnud platseebokontrolliga topeltpimeuuringus, kus osalesid üle 12-aastased patsiendid idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga ja müoklooniliste krampidega erinevate sündroomide korral. Enamikul patsientidest oli juveniilne müoklooniline epilepsia.

Selles uuringus anti levetiratsetaami 3000 mg päevas, jagatuna kaheks annuseks.

58,3% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ja 23,3% platseebogrupi patsientidest oli müoklooniliste krampidega päevi nädala kohta 50% vähem. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 28,6% patsientidest müokloonilisi krampe vähemalt 6 kuu ja 21,0% vähemalt 1 aasta jooksul.

Täiendravi idiopaatilise generaliseerunud epilepsia primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampidega täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel.

Levetiratsetaami efektiivsus tõestati 24-nädalase platseebokontrolliga topeltpimeuuringuga, mis kaasas idiopaatilist generaliseerunud epilepsiat põdevaid täiskasvanuid, noorukeid ja piiratud arvu lapsi, kellel erinevate sündroomidena (juveniilne müoklooniline epilepsia, juveniilne absaans-tüüpi epilepsia, lapse absaans-tüüpi epilepsia, epilepsia *grand mal* hoogudega ärkveloleku ajal) esinesid primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid (PGTC).

Selles uuringus oli täiskasvanute ja noorukite annuseks 3000 mg päevas ning laste annuseks 60 mg/kg/päevas, jagatuna kaheks annuseks.

72,2% levetiratsetaamiga ravitud patsientidest ning 45,2% platseebogrupi patsientidest saadi PGTC—krampide enam kui 50%-line vähenemine nädalas. Pikaajalise jätkuravi kestel ei esinenud 47,4% patsientidest toonilis-kloonilisi krampe vähemalt 6 kuud ning 31,5%-l vähemalt 1 aasta jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilist profiili on iseloomustatud suukaudse manustamise järgselt. Levetiratsetaami ühekordne 1500 mg annus lahjendatuna 100 ml sobivas lahustis ja manustatud 15-minutilise intravenoosse infusioonina on bioekvivalentne suukaudselt manustatud 1500 mg levetiratsetaami annusega, võetud kolme 500 mg tabletina.

Määramised on tehtud kuni 4000 mg annusega lahjendatud 100 ml 0,9% naatriumikloriidi lahusega ja annusega kuni 2500 mg lahjendatud 100 ml 0,9% naatriumikloriidi lahusega infundeerituna 5 minutilise infusioonina. Farmakokineetilises ja ohutuse profiilis ei täheldatud ohutuse alaseid muutusi.

Levetiratsetaam on suure lahustuvuse ja permeaablusega ühend. Farmakokineetiline profiil on lineaarne, intra- ja interindividuaalsed erinevused on minimaalsed. Korduval manustamisel ravimi kliirens ei muutu. Määratud on ka levetiratsetaami ajast sõltumatu farmakokineetiline profiil 1500 mg intravenoosse manustamise järgselt 4 päeva jooksul kaks korda päevas.

Puuduvad andmed soolistest, rassilistest või ööpäevase rütmi erinevustest. Farmakokineetiline profiil on võrreldav tervetel vabatahtlikel ja epilepsiahaigetel.

Täiskasvanud ja noorukid

Jaotumine

17 isikul täheldati plasmakontsentratsiooni maksimumi (C_{max}) 51 ± 19 µg/ml (aritmeetiline keskmine ± standardhälve), mis tekkis ühekordse intravenoosse annuse 1500 mg 15-minutilise infusiooni järgselt.

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad.

Levetiratsetaam ega tema põhimetaboliit ei ole plasmavalkudega märkimisväärselt seondunud (<10%). Levetiratsetaami jaotusruumala on ligikaudu 0,5...0,7 l/kg, väärtus, mis on lähedane kogu organismi veemahule.

Biotransformatsioon

Inimestel ei ole levetiratsetaami metabolism ulatuslik. Põhiline metaboolne rada (24% annusest) on atsetamiidgrupi ensümaatilise hüdrolyüsi. Põhimetaboliidi, ucb L057, moodustumist maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüümid ei toeta. Atsetamiidgrupi hüdrolyüs oli määratav paljudes kudedes, kaasa arvatud vererakkudes. Metaboliit ucb L057 on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Kindlaks on tehtud ka kaks vähemtähtsat metaboliiti. Üks saadi pürrolidoonrõnga hüdroksüülimisel (1,6% annusest) ja teine pürrolidoonrõnga avamisel (0,9% annusest). Muud kindlakstegemata komponendid moodustasid vaid 0,6% annusest.

Enantiomeeride vastastikust teineteiseks üleminekut ei leitud *in vivo* ei levetiratsetaami ega ka põhimetaboliidi puhul.

In vitro levetiratsetaami ja tema põhimetaboliiti ei inhibeeri inimese tähtsamaid maksa tsütokroom P₄₅₀ isoensüüme (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glükuronüültransferaasi (UGT1A1 ja UGT1A6) ja epoksiidhüdroksülaasi aktiivsust. Lisaks ei mõjuta levetiratsetaami *in vitro* valproehappe glükuronidatsiooni.

Inimese maksarakkude kultuuris on levetiratsetaami toime ensüümidele CYP1A2, SULT1E1 või UGT1A1 vähene või puudub üldse. Levetiratsetaami põhjustab kerge CYP2B6 ja CYP3A4 induktsiooni. Andmed, mis on saadud *in vitro* ja koostoimes suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, digoksiini ning varfariiniga *in vivo*, viitavad sellele, et *in vivo* ei teki olulist ensüüminduktsiooni. Seetõttu ei ole ravimi Matever koostoimed teiste ainetega tõenäolised ja vastupidi.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg täiskasvanutel oli 7±1 tundi ja see ei muutunud annusest, manustamisteest või korduvalt manustamisest sõltuvalt. Organismi keskmine totaalne kliirens oli 0,96 ml/min/kg.

Peamine eritumine toimub uriiniga. Keskmiselt 95% annusest eritub uriiniga (ligikaudu 93% annusest eritub 48 tunni jooksul). Roojaga eritub vaid 0,3% annusest.

Levetiratsetaami ja põhimetaboliidi kumulatiivne eritumine uriiniga esimese 48 tunni jooksul oli vastavalt 66% ja 24% annusest.

Levetiratsetaami ja ucb L057 renaalne kliirens on vastavalt 0,6 ja 4,2 ml/min/kg, mis näitab, et levetiratsetaami eritub glomerulaarfiltratsiooni teel sellele järgneva tagasiimendumisega neerutorukestes ja et põhimetaboliit eritub samuti glomerulaarfiltratsiooni ning lisaks veel aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Levetiratsetaami eliminatsioon on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga.

Eakad

Eakatel patsientidel on poolväärtusaeg pikenenud umbes 40% võrra (10...11 tundi). See on seotud neerufunktsiooni langusega (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Nii levetiratsetaami kui põhimetaboliidi kliirens on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Seetõttu on mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav korrigeerida ravimi Matever ööpäevast säilitusannust kreatiniini kliirensi alusel (vt lõik 4.2).

Anuuriaga lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel oli poolväärtusaeg 25 ja 3,1 tundi vastavalt dialüüsivahelisel perioodil ja dialüüsi ajal.

Tüüpilise 4-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldati organismist 51% levetiratsetaamist.

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustuse korral levetiratsetaami kliirens oluliselt ei muutunud. Enamikel raske maksakahjustusega patsientidel vähenes levetiratsetaami kliirens üle 50% samaaegse neerukahjustuse tõttu (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lapsed (4...12-aastased)

Pediaatrilistel patsientidel farmakokineetikat intravenoosse manustamise järgselt ei ole uuritud. Toetudes levetiratsetaami farmakokineetika parameetritele, mis on saadud intravenoosse manustamise järgselt täiskasvanutel ning suukaudse manustamise järgselt lastel, võib siiski oodata, et ravimi kontsentratsioon (AUC) lastel vanuses 4...12 aastat intravenoosse ja suukaudse manustamise järgelt on sarnane.

Ühekordse suukaudse annuse (20 mg/kg) manustamise järgselt epilepsiaga lastele (6...12-aastased) oli levetiratsetaami poolväärtusaeg 6,0 tundi. Ilmne kehakaaluga täpsustuv kliirens oli ligikaudu 30% kõrgem kui täiskasvanud epileptikutel.

Pärast korduva suukaudse annuse (20...60 mg/kg/päevas) manustamist epilepsiaga lastele (4...12-aastased) imendus levetiratsetaam kiiresti. Kontsentratsiooni maksimum plasmas tekkis 0,5...1,0 tund pärast annustamist. Plasma kontsentratsiooni maksimum ja kõvera alune pindala suurenesid lineaarselt ja annusest sõltuvalt. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu 5 tundi. Totaalne kliirens oli 1,1 ml/min/kg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes (rottidel ja vähemal määral hiirtel) inimese raviannustele sarnaste annuste manustamisel ning need võivad olla kliinisel kasutamisel olulised: muutused maksas, mis viitavad adaptatiivset laadi vastusele nagu maksa kaalu suurenemine ja tsentrilobulaarne hüpertroofia, rasvfiltratsioon ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine plasmas.

Ei ole ilmnenud kõrvaltoimeid isaste ja emaste rottide fertiilsusele või reproduktsioonile täiskasvanute ja F1 generatsioonis annuses kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis vastab 6-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Kahes embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati rottidele 400, 1200 ja 3600 mg/kg ööpäevas. Ainult ühes uuringus (annusega 3600 mg/kg ööpäevas) esines kerge langus loote kehakaalus, mida seostati skeleti vääramõõnute/väiksemate anomaaliatega marginaalse tõusuga. Toimeti loote suuremusele ja malformatsioonide esinemissageduse tõusule ei olnud. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli tiinetel emasrottidel 3600 mg/kg ööpäevas (mis vastab 12-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m² kohta) ja loodetel 1200 mg/kg ööpäevas.

Neljas embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati küülikutele 200, 600, 800, 1200 ja 1800 mg/kg ööpäevas. 1800 mg/kg ööpäeva annus põhjustas märkimisväärset toksilisust emasloomal ja loote kehakaalu langust koos loodete kardiovaskulaarsete/skeletimuutuste esinemise tõusuga. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli emasloomadel <200 mg/kg ööpäevas ja loodetel 200 mg/kg ööpäevas (mis vastab soovituslikule maksimaalsele päevasele annusele inimesel mg/m² kohta).

Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1800 mg/kg ööpäevas levetiratsetaami. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli \geq 1800 mg/kg ööpäevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähene (6-kordne soovituslik maksimaalne päevane annus inimesel mg/m² kohta).

Neonataalsete ja juveniilsete katseloomadega (rotid, koerad) läbiviidud uuringud annuste puhul kuni 1800 mg/kg ööpäevas (mis on 6...17-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel

mg/m² kohta) näitasid, et kõrvalekaldeid katseloomade arengu ja küpsuse tulemusnäitajates ei tekkinud.

Keskkonnamõju hindamine

Matever kasutamine vastavalt tooteinfole ei põhjusta tõenäoliselt vastuvõetamatuid keskkonnamõjusid (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaatrihüdraat
Jää-äädikhape
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Lähtuvalt mikrobioloogilistest nõuetest tuleb lahus kasutada otsekohe. Kui seda otsekohe ei kasutata, vastutab ravimi säilitamise aja ja tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks tavaliselt olla enam kui 24 tundi hoituna temperatuuril 2...8°C, juhul kui lahjendatud lahus on hoitud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt. lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml klaasviaal (tüüp I), millel on bromobutüül sulgur ja see on kaetud alumiinium *flip-off* korgiga. Üks karp sisaldab 10 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Tabelis 1 on toodud Matever kontsentradi ettevalmistamise ja manustamise juhised, et saada ööpäevaseks koguannuseks 500 mg, 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg jagatuna kaheks manustamiskorraks.

Tabel 1. Matever kontsentradi ettevalmistamine ja manustamine

Annus	Kasutatav maht	Lahusti maht	Infusiooni aeg	Manustamise sagedus	Ööpäevane koguannus
250 mg	2,5 ml (pool 5 ml viaalist)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	500 mg/ ööpäevas
500 mg	5 ml (üks 5 ml viaal)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	1000 mg/ ööpäevas
1000 mg	10 ml (kaks 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	2000 mg/ ööpäevas
1500 mg	15 ml (kolm 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	3000 mg/ ööpäevas

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

Ravimi Matever kontsentraat on leitud olevat vähemalt 24 tunni jooksul füüsikaliselt sobiv ja keemiliselt stabiilne, kui seda segada järgmiste lahjendajate ja antiepileptiliste preparaatidega ja hoida PVC kottides kontrollitud temperatuuril 15...25°C.

Lahjendajad:

- Naatriumkloriidi (0,9%) süstelahus
- Ringer laktaadi süstelahus
- Dekstroosi 5% süstelahus

Osakeste või värvuse muutuse olemasolul lahust mitte kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
153 51 Pallini
Attiki, Kreeka

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/711/030

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. oktoober 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. Juuni 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
153 51 Pallini
Attiki, Kreeka

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA
PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp N20, N30, N50, N60, N100

Hulgipakend sisaldab N200 (2 x 100) [BLUE BOX'IGA]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab värvainet päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110). Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

20 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

50 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

Hulgipakend: 200 (2 pakendit, mis mõlemad sisaldavad 100) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Kreeka
Tel: +30 210 66 04 300
E-post: info@pharmathen.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Matever 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Üks sisepakendi karp sisaldab 100 tabletti, kokku on hulgpakendis 200 (2 x 100) tabletti [ILMA BLUE BOX'ITA]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab värvainet päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110). Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 õhukese polümeerikattega tabletti.
Hulgpakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

Tel: +30 210 66 04 300
E-post: info@pharmathen.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/711/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Matever 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D-vöökood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

MINIMAALSED ANDMD, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Alumiinium/ PVC/PE/PVDC blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pharmathen S.A.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp N10, N20, N30, N50, N60, N100, N120
Hulgipakend sisaldab N200 (2 x 100) [BLUE BOX'IGA]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
120 õhukese polümeerikattega tabletti
Hulgipakend: 200 (2 pakendit, mis mõlemad sisaldavad 100) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Kreeka
Tel: +30 210 66 04 300
E-post: info@pharmathen.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Matever 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Üks sisepakendi karp sisaldab 100 tabletti, kokku on hulgpakendist 200 (2 x 100) tabletti
[ILMA BLUE BOX'ITA]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 õhukese polümeerikattega tabletti.
Hulgpakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Kreeka
Tel: +30 210 66 04 300
E-post: info@pharmathen.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/711/014

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Matever 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D vöötкод

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Alumiinium/ PVC/PE/PVDC blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pharmathen S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp N20, N30, N50, N60, N80, N100, N120
hulgipakend sisaldab N200 (2 x 100) [BLUE BOX'IGA]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab värvainet päikeseloojangu kollane FCF (E110). Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
80 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
120 õhukese polümeerikattega tabletti
Hulgipakend: 200 (2 pakendit, mis mõlemad sisaldavad 100)õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Kreeka
Tel: +30 210 66 04 300
E-post: info@pharmathen.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Matever 750 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Üks sisepakendi karp sisaldab 100 tabletti, kokku on hulgpakendist 200 (2 x 100) tabletti [ILMA BLUE BOX'ITA]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab värvainet päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110). Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 õhukese polümeerikattega tabletti.
Hulgpakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Kreeka
Tel: +30 210 66 04 300

E-post: info@pharmathen.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/711/022

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Matever 750 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D vöötкод

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Alumiinium / PVC/PE/PVDC blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pharmathen S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp N10, N20, N30, N50, N60, N100
hulgipakend sisaldab 200 (2 x 100) [BLUE BOX'IGA]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
Hulgipakend: 200 (2 pakendit, mis mõlemad sisaldavad 100) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Kreeka
Tel: +30 210 66 04 300
E-post: info@pharmathen.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Matever 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Üks sisepakendi karp sisaldab 100 tabletti, kokku on hulgapakendist 200 (2 x 100) tabletti
[ILMA BLUE BOX'ITA]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgapakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Kreeka
Tel: +30 210 66 04 300
E-post: info@pharmathen.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/711/029

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Matever 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D vöötкод

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Alumiinium / PVC/PE/PVDC blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Levetiratsetaam

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pharmathen S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

10 viaali sisaldav karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Matever 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Levetiratsetaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 500 mg/5 ml levetiratsetaami.
1 ml sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

3. ABIAINED

Sisaldab jää-äädikhapet, süstevett, naatriumatsetaatrihüdraati, naatriumkloriidi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

500 mg/5 ml

10 viaali infusioonilahuse kontsentraadiga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP
Kasutada koheselt peale lahustamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

See ravimpreparaat ei vaja säilitamise eritingimusi enne lahustamist. Peale lahendamist püsib lahus stabiilne 24 tundi temperatuuril 2...8 °C (külmkapis).

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Kreeka
Tel: +30 210 66 04 300
E-post: info@pharmathen.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/711/030

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Matever 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - 2D vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

5 ml vial

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Matever 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Levetiratsetaam
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kasutada koheselt peale lahustamist.

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg/5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Matever, 250 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Matever, 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Matever, 750 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Matever, 1000 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Levetiratsetaam

Enne ravimi kasutamist endale või oma lapsele, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Matever ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Matever'i kasutamist
3. Kuidas Matever'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Matever'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Matever ja milleks seda kasutatakse

Levetiratsetaam on krambivastane ravim (kasutatakse krambihoogude raviks epilepsia korral).

Matever'i kasutatakse:

- ainuravimina teatud epilepsia vormi raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 16 aasta vanusest, kellel on hiljuti diagnoositud epilepsia. Epilepsia on haigus, millega kaasnevad korduvad krambihood. Levettiratsetaami kasutatakse sellise epilepsia vormi raviks, mil on kahjustatud aju üks poolkera, kuid hiljem võib haigus haarata ka suuremaid piirkondi aju mõlemas poolkeras (partiaalsed krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta). Levettiratsetaami määrab arst krambihoogude vähendamiseks.
- patsientidel, kes juba võtavad mingit muud krambivastast ravimit
 - generaliseerumisega või ilma partiaalsete krambihoogude ravi täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 1 kuu vanusest
 - müoklooniliste krampide (lühiajalised šokitaolised lihaste või lihasrühmade tõmbused) raviks noorukiea müokloonilise epilepsia patsientidel alates 12 aasta vanusest
 - primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide (rasked krambihood, millega kaasneb teadvusekaotus) ravis idiopaatilise generaliseerunud epilepsia täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest (epilepsia vorm, mille tekkepõhjust peetakse geneetiliseks).

2. Mida on vaja teada enne Matever'i kasutamist

Ärge kasutage Matever'i

- kui olete levettiratsetaami, pürrolidooni derivaatide või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Matever kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on probleeme neerudega, järgige arsti nõuandeid. Tema võib otsustada, kas teie ravimiannus vajab kohaldamist;
- kui te täheldate oma lapse kasvu aeglustumist või ootamatut puberteedi arengut, võtke palun arstiga ühendust;
- mõnedel inimestel, keda ravitakse epilepsiavastaste ravimitega (nagu Matever), on esinenud enesevigastamise või enesetapumõtteid. Palun võtke oma arstiga ühendust, kui teil esineb depressioon ja/ või enesetapumõtted.

Lapsed ja noorukid

- Matever ei ole näidustatud lastele ja alla 16-aastastele noorukitele ainsa ravimina.

Muud ravimid ja Matever

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge tarvitage makrogooli (lahtisti) ühe tunni jooksul enne ja ühe tunni jooksul pärast levetiratsetaami kasutamist, sest sellisel juhul võib ravimi toime kaduda.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Levetiratsetaami võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui arst peab seda pärast hoolikat hindamist vajalikuks.

Te ei tohi ravimi võtmist lõpetada ilma arstiga nõu pidamata.

Sünnidefektide riski teie sündimata lapsele ei saa täielikult välistada.

Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Matever võib mõjutada teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid, sest see võib muuta teid uniseks. See on tõenäolisem ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Te ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda enne, kui on välja selgitatud kas te olete neid tegevusi võimeline sooritama.

Matever 250 mg, 750 mg tabletid sisaldavad värvainet päikeseloojangukollane FCF (E110).

Värvaine päikeseloojangukollane FCF (E110) võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Teised Matever tablettide tugevused ei sisalda seda ainet.

Matever 1000 mg tabletid sisaldab laktoosi.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoos), peate enne ravimi võtmist konsulteerima arstiga.

Teised Matever tablettide tugevused ei sisalda seda ainet.

3. Kuidas Matever'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Võtke selline arv tablette, nagu arst on teile öelnud.

Matever'i tuleb võtta kaks korda ööpäevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul, enam-vähem samal ajal iga päev.

Monoteraapia

- **Annustamine täiskasvanutele ja üle 16-aastastele noorukitele:**
Tavaline igapäevane annus on 1000 mg kuni 3000 mg.

Matever-ravi alustamisel kirjutab arst teile kaheks nädalaks välja **väiksema annuse**, enne kui ta määrab teile madalaima tavalise annuse.

Näide: kui teie päevane annus on 1000 mg, siis on teie vähendatud algannus kaks 250 mg tabletti hommikul ja kaks 250 mg tabletti õhtul.

Täiendav ravi

- **Annus täiskasvanutele ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga üle 50 kg**
Tavaline igapäevane annus on 1000 mg kuni 3000 mg.
250 mg:
Näide: kui teie päevane annus on 1000 mg, võiksite võtta kaks 250 mg tabletti hommikul ja kaks 250 mg tabletti õhtul.
- **Annus imikutele (vanus 1 kuu kuni 23 kuud), lastele (2...11-aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg**
Arst peab välja kirjutama vanusele, kehakaalule ja annusele kõige sobivama ravimi Matever ravimvormi.

Levetiratsetaamil 100 mg/ml suukaudne lahus on sobivam ravimvorm imikutele ja alla 6-aastastele lastele ning lastele ja noorukitele (6...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ning olukorras, mil tablettidega ei ole võimalik saavutada soovitatud ravimiannust.

Manustamine

Neelake Matever tabletid koos piisava koguse vedelikuga (nt klaasitäis vett).

Matever'i võib võtta sõltumata söögiaegadest. Suu kaudu manustamisel võib olla tuntav levetiratsetaami mõru maitse.

Ravi kestus

- Matever'i kasutatakse n.ö kroonilises ravis. Te peate ravi Matever'iga jätkama nii kaua, kui arst on seda öelnud.
- Ärge katkestage ravi ilma arsti nõuandeta, vastasel korral võivad teil krampihood sagedeneda.

Kui te kasutate Matever'i rohkem kui ette nähtud

Matever'i üleannustamisel võib täheldada järgmisi kõrvaltoimeid: unisus, ärevus, agressiivsus, teadvuse häired, hingamise aeglustumine ja kooma.

Kui te võtsite rohkem tablette kui ette nähtud, kontakteeruge oma arstiga. Teie arst korraldab parima võimaliku ravi üleannustamise korral.

Kui te unustate Matever'i kasutada

Kontakteeruge oma arstiga, kui unustasite ühe või enam annuseid võtta.

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Matever'i kasutamise

Kui te katkestate ravi, tuleb Matever'i võtmine ära jätta järk-järgult, et vältida krampide sagedenemist.

Kui teie arst otsustab ravi Matever'iga katkestada, õpetab ta teid seda tegema järk-järgult.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige viivitamatult oma arstiga või pöörduge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda kui teil tekib:

- nõrkus, uimasus või pearinglustunne või hingamisraskused, sest need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni (anafülaksia) sümptomid;
- näo-, huulte, keele- ja kõriturse (Quincke ödeem);
- gripilaadsed sümptomid ja lööve näol, millele järgneb laialdane lööve koos kõrge palavikuga, maksaensüümide kõrge tase vereanalüüsides ja teatud tüüpi valgete vererakkude hulga suurenemine (eosinofiilia) ning lümfisõlmede suurenemine (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega [DRESS]);
- sümptomid nagu näiteks uriini vähenenud kogus, väsimus, iiveldus, oksendamine, segasusseisund ning jalgade, pahklude või jalalabade turse võivad olla neerufunktsiooni järsu halvenemise tunnused;
- nahalööve, mis võib moodustada ville ja näha välja nagu väikesed märklauad (keskel tumedad täpid, mida ümbritseb heledam ala koos tumeda ringiga selle ümber) (*multiformne erüteem*);
- laialdane lööve koos villidega ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*);
- veelgi tõsisem lööve, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (*toksiline epidermaalne nekroolüüs*);
- tõsised vaimse tervise häire nähud või kui keegi teine märkab teie puhul tunnuseid nagu segasusseisund, somnolentsus (unisus), amneesia (mälukaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne käitumine või teised neuroloogilised nähud, sealhulgas tahtmatud või kontrollimatud liigutused. Need võivad olla entsefalopaatia tunnused.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ninaneelupõletik, somnolentsus (unisus), peavalu, väsimus ja pearinglus. Kõrvaltoimed, nagu unisus, väsimus ja pearinglus on sagedamini ravi alguses või annuse suurendamisel. Need kõrvaltoimed peaksid aja jooksul vähenema.

Väga sage: võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st

- nasofarüngiit;
- somnolentsus (unisus), peavalu.

Sage: võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- anoreksia (isukaotus);
- depressioon, vaenulikkus või agressiivsus, ärevus, unetus, närvilisus või ärrituvus;
- krambid, tasakaaluhäired, pearinglus (tasakaalukaotuse tunne), letargia (energia ja huvi puudumine), treemor (tahtmatud tõmblused);
- vertiigo (pöörlemistunne);
- köha;
- kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia (ebamugavustunne), oksendamine, iiveldus;
- lööve;
- asteenia/kurnatus (väsimus).

Aeg-ajalt: võib esineda kuni ühel inimesel 100-st

- vereliistakute arvu vähenemine, valgevereliblede arvu vähenemine;
- kaalulangus, kaalutõus;
- enesetapukatse ja enesetapumõtted, vaimsed häired, ebanormaalne käitumine, hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne ebastabiilsus/meeleolu kõikumine, ärevus;
- amneesia (mälukaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne koordinatsioon/ataksia (koordineeritud liigutuste häired), paresteesia (surinad), tähelepanuhäired (kontsentreerumisvõime kadu);
- diploopia (kahelinägemine), ähmane nägemine;
- suurenemine/kõrvalekalded maksafunktsiooni testides;
- juustekadu, ekseem, sügelus;

- lihasnõrkus, müalgia (lihasvalu);
- vigastused.

Harv: võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- infektsioon;
- igat tüüpi verelibledede arvu vähenemine;
- tõsine ülitundlikkusreaktsioon (DRESS, anafülaktiline reaktsioon [tõsine ja oluline allergiline reaktsioon], Quincke ödeem [näo-, huulte, keele ja kõriturse]);
- naatriumivaegus veres;
- enesetapp, isiksuse häired (käitumisprobleemid), ebanormaalne mõtlemine (aeglane mõtlemine, võimetus kontsentreeruda);
- deliirium;
- entsefalopaatia (sümptomite üksikasjalikku kirjeldust vt alalõigust „Rääkige viivitamatult oma arstiga“);
- pea, rindkere ja jäsemete kontrollimatud lihastõmbused, raskused liigutuste kontrollimisel, hüperkineesia (hüperaktiivsus);
- pankreatiit;
- maksapuudulikkus, hepatiit;
- järsku tekkiv neerufunktsiooni halvenemine;
- nahalööve, mis võib tekitada ville ja näeb välja nagu väike märklaud (keskel tume täpp, mis on ümbritsetud heledama alaga, mida ümbritseb tume rõngas) (*multiformne erüteem*), laiaulatuslik lööve villide ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*) ning raskeim vorm, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (*toksiline epidermaalne nekrolüüs*);
- rabdomüolüüs (lihaskoe lagunemine) ja sellega kaasnev kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus veres. Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mitte-jaapani päritolu patsientidega;
- lonkamine või kõndimisraskused.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Matever'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Matever sisaldab

Toimeaine on levetiratsetaam.

Üks Matever 250 mg tablett sisaldab 250 mg levetiratsetaami.

Üks Matever 500 mg tablett sisaldab 500 mg levetiratsetaami.

Üks Matever 750 mg tablett sisaldab 750 mg levetiratsetaami.

Üks Matever 1000 mg tablett sisaldab 1000 mg levetiratsetaami.

Teised abiained on:

Tableti sisu: kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat, mikrokristalne tselluloos, krospovidoon (A-tüüp), hüdroksüpropüültselluloos (L).

250 mg:

Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), talk, propüleenglükool (E1520), värvained*.

500 mg:

Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), hüdroksüpropüültselluloos (E463), propüleenglükool (E1520), sorbiinhape (E200), sorbitaanmonooleaat (E494), vanilliini, värvained*.

750 mg:

Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), punaneraudoksiid (E172), makrogool/PEG 4000, titaandioksiid (E171), värvained*.

1000 mg:

Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), laktoosmonohüdraat, makrogool/PEG 4000, titaandioksiid (E171).

Värvained on:

250 mg tablett: indigokarmiin alumiiniumlakk (E132), päikeseloojangu kollane FCF (E110), kinoliinkollane alumiiniumlakk (E104)

500 mg tablett: kinoliinkollane alumiiniumlakk (E104)

750 mg tablett: indigokarmiinalumiiniumlakk (E132), päikeseloojangukollane FCF (E110)

1000 mg tablett: (ei sisalda värvaineid).

Kuidas Matever välja näeb ja pakendi sisu

Matever 250 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, piklikud, kaksikkumerad.

Matever 500 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, piklikud, kaksikkumerad.

Matever 750 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, piklikud, kaksikkumerad.

Matever 1000 mg: Õhukese polümeerikattega tabletid on valged, piklikud, kaksikkumerad.

Valge läbipaistmatu PVC/PE/PVDC-alumiinium foolium pappkarpides.

Blistrid Matever tablettidega on pakitud kartongkarpidesse, mis sisaldavad:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 ja hulgipakend sisaldab 200 (2 pakendit, mis sisaldavad 100) õhukese polümeerikattega tabletti.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 ja hulgipakend sisaldab 200 (2 pakendit, mis sisaldavad 100) õhukese polümeerikattega tabletti.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 ja hulgipakend sisaldab 200 (2 pakendit, mis sisaldavad 100) õhukese polümeerikattega tabletti.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 ja hulgipakend sisaldab 200 (2 pakendit, mis mõlemad sisaldavad 100) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

SIA ELVIM

Tel: +371 67808450

България

ACEpharma Ltd.

Тел.: +359 2862 9152

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Nederland

Glenmark Pharmaceuticals B.V

Tel: 0031 76 596 1937

Eesti (Estonia)

SIA ELVIM

Tel: +371 67808450

Norge

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 66 64 805-806

Österreich

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

România

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ireland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.

Tel: +354 522 2900

Slovenská republika

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Italia

Ecupharma S.r.l

Tel : +39-02-38238790

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.

Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Matever, 100 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Levetiratsetaam

Enne ravimi kasutamist endale või oma lapsele, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet .

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Matever ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Matever'i kasutamist
3. Kuidas Matever'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Matever'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Matever ja milleks seda kasutatakse

Levetiratsetaam on krambivastane ravim (kasutatakse krambihoogude raviks epilepsia korral).

Matever'i kasutatakse:

- ainuravimina teatud epilepsia vormi raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 16 aasta vanusest, kellel on hiljuti diagnoositud epilepsia. Epilepsia on haigus, millega kaasnevad korduvad krambihood. Levetatsetaami kasutatakse sellise epilepsia vormi raviks, mil on kahjustatud aju üks poolkera, kuid hiljem võib haigus haarata ka suuremaid piirkondi aju mõlemas poolkeras (partiaalsed krambihood koos või ilma sekundaarse generaliseerumiseta). Levetatsetaami määrab arst krambihoogude vähendamiseks.
- patsientidel, kes juba võtavad mingit muud krambivastast ravimit
 - generaliseerumisega või ilma partiaalsete krambihoogude ravi täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 4 aasta vanusest.
 - müoklooniliste krampide (lühiajalised šokitaolised lihaste või lihasrühmade tõmbused) raviks noorukiea müokloonilise epilepsia täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest
 - primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide (rasked krambihood, millega kaasneb teadvusekaotus) ravis idiopaatilise generaliseerunud epilepsia täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest (epilepsia vorm, mille tekkepõhjust peetakse geneetiliseks).

Matever kontsentraat on alternatiiviks patsientidele, kellele ei ole ajutiselt võimalik manustada suukaudset ravimvormi.

2. Mida on vaja teada enne kui teile manustatakse Matever'i

Ärge kasutage Matever'i

- kui olete levetatsetaami, pürrolidooni derivaatide või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatussabinõud

Enne Matever kasutamist rääkige oma arstiga:

- kui teil on probleeme neerudega, järgige arsti nõuandeid. Tema võib otsustada, kas teie ravimiannus vajab kohaldamist;
- kui te täheldate oma lapse kasvu aeglustumist või ootamatut puberteedi arengut, võtke palun arstiga ühendust;
- mõnedel inimestel, keda ravitakse epilepsiavastaste ravimitega (nagu Matever), on esinenud enesevigastamise või enesetapumõtteid. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil esineb depressioon ja/ või enesetapumõtted.

Lapsed ja noorukid

- Matever ei ole näidustatud lastele ja alla 16-aastastele noorukitele ainsa ravimina.

Muud ravimid ja Matever

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mismuid ravimeid.

Ärge tarvitage makrogooli (lahtisti) ühe tunni jooksul enne ja ühe tunni jooksul pärast levetiratsetaami kasutamist, sest sellisel juhul võib ravimi toime kaduda.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Levetiratsetaami võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui arst peab seda pärast hoolikat hindamist vajalikuks.

Te ei tohi ravimi kasutamist lõpetada ilma arstiga nõu pidamata.

Sünnidefektide riski teie sündimata lapsele ei saa täielikult välistada.

Rinnaga toitmine ei ole ravi ajal soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Matever võib mõjutada teie võimet juhtida autot või käsitseda masinaid, sest see võib teid uniseks teha. See on tõenäolisem ravi alguses või pärast annuse suurendamist. Te ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda enne, kui on välja selgitatud kas te olete neid tegevusi võimeline sooritama.

Matever sisaldab naatriumi.

See ravim sisaldab 57,21 mg naatriumi (keedu-/lauasoola peamine koostiosa) igas maksimaalses üksikannuses. See vastav 2,86%-le soovitatavast maksimaalsest päevasest naatriumi kogusest täiskasvanule.

3. Kuidas Matever'i kasutada

Matever'i manustatakse intravenoosse infusioonina arsti või õe poolt.

Matever'i tuleb manustada kaks korda päevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul, iga päev enam-vähem samal ajal.

Intravenoosne ravimvorm on alternatiiviks teie suukaudsele ravile. Üleminek suukaudselt manustamiselt intravenoossele manustamisele võib toimuda otse, ilma annust tiitrimata. Teie ööpäevane koguanus ja manustamissagedus jäävad samaks.

Monoteraapia

Annustamine täiskasvanutele ja üle 16-aastastele noorukitele

Tavaline igapäevane annus on 1000 mg kuni 3000 mg.

Matever-ravi alustamisel kirjutab arst teile kaheks nädalaks välja **väiksema annuse**, enne kui ta määrab teile madalaima tavalise annuse.

Täiendav ravi

Annus täiskasvanutele ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga üle 50 kg

Tavaline annus on vahemikus 1000 mg kuni 3000 mg iga päev.

Annus lastele (4...11-aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg

Tavaline annus on vahemikus 20 mg/kehakaalu kg kohta kuni 60 mg/kehakaalu kg kohta iga päev.

Manustamisviis ja meetod

Matever on intrevenoosseks manustamiseks. Soovitatud annus lahustatakse vähemalt 100 ml sobiva lahustiga ja infundeeritakse 15 minuti jooksul. Arstide ja meditsiiniõdede jaoks on detailsem manustamisjuhised lõigus 6.

Ravi kestus

- Levetiratsetaami intravenoosse manustamise kohta pikema perioodi jooksul kui üle 4 päeva - andmed puuduvad.

Kui te lõpetate Matever'i kasutamise

Kui te katkestate ravi ravimiga Matever, kui täiendava ravimiga, tuleb Matever ära jätta järk-järgult, et vältida krampide ägenemist. Kui arst otsustab lõpetada oma Matever ravi, ta / ta teid seda tegema järk-järgult ning Matever.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige viivitamatult oma arstiga või pöörduge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda kui teil tekib:

- nõrkus, uimasus või pearinglustunne või hingamisraskused, sest need võivad olla tõsise allergilise reaktsiooni (anafülaksia) sümptomid;
- näo-, huulte, keele- ja kõriturse (Quincke ödeem);
- gripilaadsed sümptomid ja lööve näol, millele järgneb laialdane lööve koos kõrge palavikuga, maksaensüümide kõrge tase vereanalüüsides ja teatud tüüpi valgete vererakkude hulga suurenemine (eosinofiilia) ning lümfisõlmede suurenemine (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega [DRESS]);
- sümptomid nagu näiteks uriini vähenenud kogus, väsimus, iiveldus, oksendamine, segasusseisund ning jalgade, pahkluude või jalalabade turse võivad olla neerufunktsiooni järsu halvenemise tunnused;
- nahalööve, mis võib moodustada vilde ja näha välja nagu väikesed märklauad (keskel tumedad täpid, mida ümbritseb heledam ala koos tumeda ringiga selle ümber) (*multiformne erüteem*);
- laialdane lööve koos villidega ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*);
- veelgi tõsisem lööve, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (*toksiline epidermaalne nekroolüüs*);
- tõsised vaimse tervise häired nagu näidavad või kui keegi teine märkab teie puhul tunnuseid nagu segasusseisund, somnolentsus (unisus), amneesia (mälukaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne käitumine või teised neuroloogilised häired, sealhulgas tahtmatud või kontrollimatud liigutused. Need võivad olla entsefalopaatia tunnused.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ninaneelupõletik, somnolentsus (unisus), peavalu, väsimus ja pearinglus. Kõrvaltoimed, nagu unisus, väsimus ja pearinglus on sagedamini ravi alguses või annuse suurendamisel. Need kõrvaltoimed peaksid aja jooksul vähenema.

Väga sage: võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st

- nasofarüngiit;
- somnolentsus (unisus), peavalu.

Sage: võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- anoreksia (isukaotus);
- depressioon, vaenulikkus või agressiivsus, ärevus, unetus, närvilisus või ärritus;
- krampid, tasakaaluhäired, pearinglus (tasakaalukaotuse tunne), letargia (energia ja huvi puudumine), treemor (tahtmatud tõmblused);
- vertiigo (pöörlemistunne);
- köha;
- kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia (ebamugavustunne), oksendamine, iiveldus;
- lööve;
- asteenia/kurnatus (väsimus)

Aeg-ajalt: võib esineda kuni ühel inimesel 100-st

- vereliistakute arvu vähenemine, valgevereliblede arvu vähenemine;
- kaalulangus, kaalutõus;
- enesetapukatse ja enesetapumõtted, vaimsed häired, ebanormaalne käitumine, hallutsinatsioonid, viha, segasus, paanikahoog, emotsionaalne ebastabiilsus/meeleolu kõikumine, ärevus;
- amneesia (mälukaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne koordineerimine/ataksia (koordineeritud liigutuste häired), paresteesia (surinad), tähelepanuhäired (kontsentreerumisvõime kadu);
- diploopia (kahelinägemine), ähmane nägemine;
- suurenemine/kõrvalekaldunud maksafunktsiooni testides ;
- juustekadu, ekseem, sügelus;
- lihasnõrkus, müalgia (lihasvalu);
- vigastused

Harv: võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- infektsioon;
- igat tüüpi vereliblede arvu vähenemine;
- tõsine allergiline reaktsioon (DRESS, anafülaktiline reaktsioon [tõsine ja oluline allergiline reaktsioon], Quincke ödeem [näo-, huulte, keele ja kõriturse]);
- naatriumivaegus veres
- enesetapp, isiksuse häired (käitumisprobleemid), ebanormaalne mõtlemine (aeglane mõtlemine, võimetus kontsentreeruda);
- deliirium;
- entsefalopaatia (sümptomite üksikasjalikku kirjeldust vt alalõigust „Rääkige viivitamatult oma arstiga“);
- pea, rindkere ja jäsemete kontrollimatud lihastõmblused, raskused liigutuste kontrollimisel, hüperkineesia (hüperaktiivsus);
- pankreatiit;
- maksapuudulikkus, hepatiit;
- järsku tekkiv neerufunktsiooni halvenemine;
- nahalööve, mis võib tekitada ville ja näeb välja nagu väike märklaud (keskel tume täpp, mis on ümbritsetud heledama alaga, mida ümbritseb tume rõngas) (*multiformne erüteem*), laiaulatuslik lööve villide ja naha koorumisega, eriti suu, nina, silmade ja genitaalide piirkonnas (*Stevensi-Johnsoni sündroom*) ning raskeim vorm, mis põhjustab naha koorumist rohkem kui 30%-l nahapinnast (*toksiline epidermaalne nekrolüüs*);

- rabdomüolüüs (lihaskoe lagunemine) ja sellega kaasnev kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus veres. Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mitte-jaapani päritolu patsientidega
- lonkamine või kõndimisraskused.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Matever'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil ja viaalil pärast "EXP".

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Matever sisaldab

Toimeaine on levetiratsetaam. 1 ml infusioonilahust sisaldab 100 mg levetiratsetaami.

Teised abiained on: naatriumatsetaattriühüdraat, jää-äädikhape, naatriumkloriid, süstevesi.

Kuidas Matever välja näeb ja pakendi sisu

Matever infusioonilahuse kontsentraat (Matever kontsentraat) on selge, värvusetu, steriilne vedelik.

Matever kontsentraat: 5 ml viaal, kartongpakendis 10 viaali.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

България

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

ARDEZ Pharma, spol. s.r.o.

Tel: +420 220 400 391

Magyarország

Onkogen Kft.

Tel.: +36 70 310 1163

Danmark

Orion Pharma A/S

Tlf: +45 49 12 66 00

Malta

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

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 00

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Juhised ravimi Matever sihipäraseks manustamiseks on antud lõigus 3.

Üks vial Matever kontsentraati sisaldab 500 mg levetiratsetaami (5 ml kontsentraati sisaldusega 100 mg/ml). Tabelis 1 on toodud Matever kontsentraadi ettevalmistamise ja manustamise juhised, et saada ööpäevaseks kogunuseks 500 mg, 1000 mg, 2000 mg või 3000 mg jagatuna kaheks manustamiskorraks.

Tabel 1. Matever kontsentradi ettevalmistamine ja manustamine

Annus	Kasutatav maht	Lahusti maht	Infusiooni aeg	Manustamise sagedus	Ööpäevane koguannus
250 mg	2,5 ml (pool 5 ml viaalist)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	500 mg/ ööpäevas
500 mg	5 ml (üks 5 ml viaal)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	1000 mg/ ööpäevas
1000 mg	10 ml (kaks 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	2000 mg/ ööpäevas
1500 mg	15 ml (kolm 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	3000 mg/ ööpäevas

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

Kõlblikkusaeg kasutamise ajal: lähtuvalt mikrobioloogilistest nõuetest tuleb lahus kasutada otsekohe. Kui seda otsekohe ei kasutata, vastutab ravimi säilitamise aja ja tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks tavaliselt olla enam kui 24 tundi hoituna temperatuuril 2...8°C, juhul kui lahjendatud lahus on hoitud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Matever kontsentraat on vähemalt 24 tunni jooksul füüsikaliselt sobiv ja keemiliselt stabiilne, kui seda segada järgmiste lahjendajate ja antiepileptiliste preparaatidega ja hoida PVC kottides kontrollitud temperatuuril 15...25°C.

Lahjendajad:

- Naatriumkloriidi (0,9%) süstelahus
- Ringer laktaadi süstelahus
- Dekstroosi 5% süstelahus