

**ILISA**  
**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 monoterapiiana partsiaalsete krampihoogude, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16 aasta vanusest.

Matever on näidustatud täiendava ravina:

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

#### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

##### Annustamine

###### *Partsiaalsed krampihood*

Soovitav annus monoterapiiana (alates 16 -aasta vanusest) ja ka täiendava ravina on sama, vastavalt allpool kirjeldatule.

###### *Kõik näidustused*

*Täiskasvanud (≥ 18-aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem*

Esialgne annus on 500 mg kaks korda päevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Kuid raviarsti hinnangul krampihoogude vähenemisele ja potentsiaalsete kõrvaltoimete tekkimisele võib manustada väiksema algannuse 250 mg kaks korda ööpäevas. Seda võib suurendada kahe nädala pärast annuseni 500 mg kaks korda ööpäevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest, võib päevaannust suurendada kuni 1 500 mg-ni kaks korda päevas. Annuste muutmist 250 mg või 500 mg kaupa kaks korda päevas kas suuremaks või väiksemaks võib läbi viia iga kahe kuni nelja nädala järel.

*Noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ja lapsed alates 1 kuu vanusest*

Arst peab määrama kõige sobivama ravivormi, müügipakendi ja tugevuse vastavalt kehakaalule, vanusele ja annusele. Vt kehakaalu põhjal annuse kohandamist lõigus *Lapsed*.

## 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 kreatiini 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	Kreatiini kliirens (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Annus ja sagedus
Normaalne	≥ 80	500...1 500 mg kaks korda ööpäevas
Kerge	50...79	500...1 000 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 <sup>(1)</sup>	-	500...1 000 mg üks kord ööpäevas <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 750 mg levetiratsetaami.

<sup>(2)</sup> 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/1,73m<sup>2</sup> võib määrata seerumi kreatiniinisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit (Schwartzi valem):

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

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 <sup>2</sup> )	Annus ja sagedus <sup>(1)</sup>	
		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-stadiumis neeruhaigusega patsiendid käimasolev dialüüs	--	7...14 mg/kg (0,07...0,14 ml/kg) üks kord ööpäevas <sup>(2)(4)</sup>	10...20 mg/kg (0,10...0,20 ml/kg) üks kord ööpäevas <sup>(3)(5)</sup>

<sup>(1)</sup> 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.

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

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

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

<sup>(5)</sup> 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/1,73m<sup>2</sup>, 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.

*Esmaselt diagnoositud epilepsiaga noorukid (16- ja 17-aastased) kehakaaluga 50 kg või rohkem, kellel esinevad partsiaalsed krampihood sekundaarse generaliseerumisega või ilma.*  
Vt eeltoodud lõiku Täiskasvanute ( $\geq 18$  aastat) ja noorukite (12 kuni 17 aastat) kohta kehakaaluga 50 kg või rohkem.

*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 kõigi näidustuste puhul. 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 kõigi näidustuste puhul.

Vt eespool lõiku Täiskasvanud ( $\geq 18$ -aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem kõigi näidustuste puhul.

*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, püreksia, korduvad infektsioonid või koagulatsioonihäired (lõik 4.8).

### Suitsiid

Epilepsia ravimitega (k.a. levetirasetam) ravitud patsientidel on täheldatud suitsiide, suitsiidikatseid ning suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Epilepsia 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 kohe teada meditsiinilise nõustamise saamiseks.

### Tavalisest erinev ja agressiivne käitumine

Levetirasetam võib põhjustada psühhootilisi sümptomeid ja käitumuslikke anomaaliaid, sh ärrituvust ja agressiivsust. Levitirasetamiga ravitavaid patsiente tuleb jälgida psühhiaatriliste nähtude ilmnemise suhtes, mis osutavad olulistele meeleolu ja/või isiksuse muutustele. Sellise käitumise täheldamisel tuleb kaaluda ravi kohandamist või järkjärgulist lõpetamist. Lõpetamise kaalumisel vt lõik 4.2.

### Krambihoogude süvenemine

Nagu ka muud tüüpi epilepsiaravimid, võib levetirasetam harva krambihoogude sagedust või tõsidust süvendada. Sellisest paradoksaalsest mõjust teatati enamasti esimesel kuul pärast levetirasetami kasutamise alustamist või annuse suurendamist ning see oli pöördunud pärast ravimi äräjätmist või annuse vähendamist. Patsientidele tuleb soovitada epilepsia süvenemisel kohe arstiga nõu pidada.

### Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine

Harva on turuletulekujärgse jälgimise ajal täheldatud EKG-l QT-intervalli pikenemist. Pikenenud QTc-intervalliga patsientide, samaaegselt QTc-intervalli mõjutavate ravimitega ravitavate patsientide või juba olemasoleva südamehaigusega või elektrolüütide häiretega patsientide ravimisel tuleb levetirasetami kasutada ettevaatusega.

### 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 levetirasetami 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 koostoitete 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 koostoitmed

Levetiratsetaam 1 000 mg päevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etüünlöstradiool ja levonorgestrel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2 000 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 koostoitme 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 krambihoo, 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 väärengute riskiga kui monoterapia.

### Rasedus

Turuletulekujärgselt levetiratsetaami monoterapiana kasutanud rasedate kohta saadud suur hulk andmeid (rohkem kui 1 800 raseda andmed, kellest rohkem kui 1 500 kasutasid ravimit I trimestril) ei viita suurte kaasasündinud väärengute 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: nasofarüngiit, somnolentsus, peavalu, väsimus ja peeringlus. Kõrvaltoimete kokkuvõtte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3 416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) koguanalüüsil. Nimetatud andmeid on täendatud levetiratsetaami avatud jätku-uuringutest saadud ning ka turuletulekujärgsete andmetega. Levettiratsetaami 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 ( $\geq 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1\ 000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>MedDRA</u> organsüsteemide klass	<u>Esinemissagedus</u>			
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>
<u>Infektsioonid ja</u> <u>infestatsioonid</u>	Nasofarüngiit			Infektsioon
<u>Vere ja</u> <u>lümfisüsteemi</u> <u>häired</u>			Trombotsütopeenia, leukopeenia	Pantsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos
<u>Immuunsüsteemi</u>				Ravimist tingitud

<u>häired</u>				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, 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 koordineatsioon/ ataksia, paresteesia, tähelepanuhäire	Koreoatetoos, düskineesia, hüperkineesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia, krampihoogude süvenemine, maliigne neuroleptiline sündroom*
<u>Silma kahjustused</u>			Diploopia, hägune nägemine	
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>		Vertiigo		
<u>Südame häired</u>				<u>Elektrokardiogrammil QT-intervall pikenenud</u>
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>		Kõha		
<u>Seedetrakti häired</u>		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendamine, iiveldus		Pankreatiit
<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>Lihaste, luustiku 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>		Asteenia/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. Mitmel 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: oksendamise (väga sage, 11,2 %), agitatsioon (sage, 3,4 %), meeleolu kõikumine (sage, 2,1 %), labiilsus (sage, 1,7 %), agressioon (sage, 8,2 %), ebataavaline 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 mittehalevemuuringus hinnati levetiratsetaami kognitiivseid ja neurofüsioloogilisi toimeid partsiaalsete krambihogudega lastele (4...16-aastased). Järeltati, 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 müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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-pürrolidiinsetamiidi 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 Ca<sup>2+</sup> ioonide sisaldust pärssides osaliselt N-tüüpi Ca-kanaleid ja vähendades Ca<sup>2+</sup> vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja β-karbolinide 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 partsiaalsete 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 1 000 mg, 2 000 mg või 3 000 mg päevas, manustatuna 2 annusena, ravi kestusega kuni 18 nädalat. Koondanalüüsis leiti, et patsiente, kes stabiilse annuse juures (12/14 nädala jooksul) saavutasid partsiaalsete krambihogude nädalase sageduse 50 %-lise või suurema vähenemise võrreldes esialgsega, oli levetiratsetaami 1 000, 2 000 ja 3 000 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 krambihogude igapäevase esinemissageduse 50 %-list või enamast 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 partsiaalsete krambihogude 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 partsiaalsete krampidega imikut, kellest 13 olid alla 6-kuu vanused.

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

Levetiratsetaami efektiivsus monoteraapiana tõestati topeltpimedas, paralleelgruppidega mittehalvemusuuringus 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...1 200 mg päevas) või levetiratsetaami (1 000...3 000 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 3 000 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 3 000 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 µg/ml vastavalt pärast ühekordse 1 000 mg annuse ja korduva 1 000 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 %). 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 hüdroolüüsi. Põhimetaboliidi, ucb L057, moodustumist maksa tsütokroom P<sub>450</sub> 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 hüdroksüülilimisel (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* levetiratsetaam ja tema põhimetaboliit ei inhibeerinud inimese tähtsamaid maksa tsütokroom P<sub>450</sub> isoensüüme (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glükuronüültransferaasi (UGT1A1 ja UGT1A6) ja epoksiidhüdroksülaasi aktiivsust. Lisaks ei mõjutanud levetiratsetaam *in vitro* valproehappe glükuronidatsiooni.

Inimese maksarakkude kultuuris on levetiratsetaami toime ensüümidele CYP1A2, SULT1E1 või UGT1A1 vähene või puudub üldse. Levetiratsetaam põhjustab kergelt CYP2B6 ja CYP3A4 induksiooni. Andmed, mis on saadud *in vitro* ja koostoimes suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, digoksiini ning varfariiniga *in vivo*, viitavad sellele, et *in vivo* ei teki olulist ensüüminduksiooni. 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 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 levetiratsetaam eritub glomerulaarfiltratsiooni teel sellele järgneva tagasiimendumisega neerutorkestes 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 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 ilmnunud kliirensiga (kehakaalu tõusuga tõusis ka kliirens) ja distributsiooni mahuga. Samuti avaldas mõlemale parameetrile 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 ilmnunud 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, rasvinfiltratsioon ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine plasmas.

Ei ole ilmnunud kõrvaltoimeid isaste ja emaste rottide fertiilsusele või reproduktsioonile täiskasvanute ja F1 generatsioonis annuses kuni 1 800 mg/kg ööpäevas (mis vastab 6-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m<sup>2</sup> kohta).

Kahes embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati rottidele 400, 1 200 ja 3 600 mg/kg ööpäevas. Ainult ühes uuringus (annusega 3 600 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 3 600 mg/kg ööpäevas (mis vastab 12-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m<sup>2</sup> kohta) ja loodetel 1 200 mg/kg ööpäevas.

Neljas embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati küülikutele 200, 600, 800, 1 200 ja 1 800 mg/kg ööpäevas. 1 800 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/m<sup>2</sup> kohta).

Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1 800 mg/kg ööpäevas levitiratsetaami. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli ≥ 1 800 mg/kg ööpäevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähene (6-kordne soovituslik maksimaalne päevane annus inimesel mg/m<sup>2</sup> kohta).

Neonataalsete ja juveniilsete katseloomadega (rotid, koerad) läbiviidud uuringud annuste puhul kuni 1 800 mg/kg ööpäevas (mis on 6...17-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m<sup>2</sup> 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)

Hüdroksüpropüülselluloos (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:

Hüdroksüpropüülselluloos (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 hulgpakend, 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.

### Teadaolevat 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 monoterapiiana partsiaalsete krampihoogude, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16 aasta vanusest.

Matever on näidustatud täiendava ravina:

- partsiaalsete krampihoogude korral sekundaarse generaliseerumisega või ilma, epilepsiaga täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 4 aasta vanusest.
- müoklooniliste krampihoogude korral täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kellel on juveniilne müoklooniline epilepsia.
- primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampihoogude 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 intravenossele või vastupidi on võimalik läbi viia kohe, ilma tiitrimata. Kogu ööpäevane annus ja manustamissagedus peab jääma samaks.

#### *Partsiaalsed krampihood*

Soovitav annus monoterapiiana (alates 16 aasta vanusest) ja ka täiendava ravina on sama, vastavalt allpool kirjeldatule.

#### *Kõik näidustused*

*Täiskasvanud (≥ 18-aastased) ja noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohem*

Esialgne annus on 500 mg kaks korda päevas. Sellise raviannusega võib alustada esimesel päeval. Kuid raviarsti hinnangul krambihooegade vähenemisele ja potentsiaalsete kõrvaltoimete tekkimisele võib manustada väiksema algannuse 250 mg kaks korda ööpäevas. Seda võib suurendada kahe nädala pärast annuseni 500 mg kaks korda ööpäevas.

Sõltuvalt kliinilisest vastusest ja taluvusest, võib päevaannust suurendada kuni 1 500 mg-ni kaks korda päevas. Annuste muutmist 250 mg või 500 mg kaupa kaks korda päevas kas suuremaks või väiksemaks võib läbi viia iga kahe kuni nelja nädala järel.

*Noorukid (12...17-aastased) kehakaaluga alla 50 kg ja lapsed alates 4 aasta vanusest*

Arst peab määrama kõige sobivama ravimvormi, müügipakendi ja tugevuse vastavalt kehakaalule, vanusele ja annusele. Vt kehakaalu põhjal annuse kohandamist lõigus *Lapsed*.

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 kreatiini kliirens ( $CL_{cr}$ ) ml/min.  $CL_{cr}$  ml/min võib määrata seerumi kreatiiniisisalduse järgi (mg/dl) kasutades järgmist valemit täiskasvanutel ja noorukitel kehakaaluga üle 50 kg:

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

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	Kreatiini kliirens (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Annus ja sagedus
Normaalne	≥ 80	500...1 500 mg kaks korda ööpäevas

Kerge	50...79	500...1 000 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 <sup>(1)</sup>	-	500...1 000 mg üks kord ööpäevas <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Soovitatav on ravi esimesel päeval kasutada algannust 750 mg levetiratsetaami.

<sup>(2)</sup> 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/1,73m<sup>2</sup> 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= 0,55 (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 <sup>2</sup> )	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-stadiumis neeruhaigusega patsiendid käimasolev dialüüs	--	10...20 mg/kg (0,10 to 0,20 ml/kg) üks kord ööpäevas <sup>(1) (2)</sup>

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

<sup>(2)</sup> 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/1,73m<sup>2</sup>, 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.

*Esmaselt diagnoositud epilepsiaga noorukid (16- ja 17-aastased) kehakaaluga 50 kg või rohkem, kellel esinevad partsiaalsed krambihood sekundaarse generaliseerumisega või ilma*

Vt eeltoodud lõiku *Täiskasvanute* ( $\geq 18$  aastat) ja *noorukite* (12 kuni 17 aastat) kohta kehakaaluga 50 kg või rohkem.

*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 kõigi näidustuste puhul.

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

Vt eespool lõiku *Täiskasvanud* ( $\geq 18$ -aastased) ja *noorukid* (12...17-aastased) kehakaaluga 50 kg ja rohkem kõigi näidustuste puhul.

Annusesoovitused lastele ja noorukitele:

Kehakaal	Algannus: 10 mg/kg kaks korda päevas	Maksimaalne annus: 30 mg/kg kaks korda päevas
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg kaks korda päevas	450 mg kaks korda päevas
20 kg <sup>(1)</sup>	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 <sup>(2)</sup>	500 mg kaks korda päevas	1 500 mg kaks korda päevas

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

<sup>(2)</sup>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 abiainetes 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.

### Tavalisest erinev ja agressiivne käitumine

Levetiratsetaam võib põhjustada psühhootilisi sümptomeid ja käitumuslikke anomaaliaid, sh ärrituvust ja agressiivsust. Levetiratsetaamiga ravitavaid patsiente tuleb jälgida psühhiaatriliste nähtude ilmnemise suhtes, mis osutavad olulistele meeleolu ja/või isiksuse muutustele. Sellise käitumise täheldamisel tuleb kaaluda ravi kohandamist või järkjärgulist lõpetamist. Lõpetamise kaalumisel vt lõik 4.2.

### Krambihoogude süvenemine

Nagu ka muud tüüpi epilepsiaravimid, võib levetiratsetaam harva krambihoogude sagedust või tõsidust süvendada. Sellisest paradoksaalsest mõjust teatati enamasti esimesel kuul pärast levetiratsetaami kasutamise alustamist või annuse suurendamist ning see oli pöörduv pärast ravimi äräjätmist või annuse vähendamist. Patsientidele tuleb soovitada epilepsia süvenemisel kohe arstiga nõu pidada.

### Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine

Harva on turuletulekujärgse jälgimise ajal täheldatud EKG-l QT-intervalli pikenemist. Pikenenud QTc-intervalliga patsientide, samaaegselt QTc-intervalli mõjutavate ravimitega ravitavate patsientide või juba olemasoleva südamehaigusega või elektrolüütide häiretega patsientide ravimisel tuleb levetiratsetaami kasutada ettevaatusega.

### 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 retrosepektiivne 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 kasutataval 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 1 000 mg päevas ei mõjutanud suukaudsete kontratseptiivide (etüüülöstradiol ja levonorgestrel) farmakokineetikat; endokriinsed parameetrid (luteiniseeriv hormoon ja progesteron) ei muutunud. Levetiratsetaam annuses 2 000 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 krambihoo, millel võivad olla naisele ja lootele rasked tagajärjed. Võimaluse korral tuleb eelistada monoteeraapiat, sest ravi mitme epilepsiaravimiga võib sõltuvalt kasutatavatest epilepsiaravimitest olla seotud suurema kaasasündinud vääringute riskiga kui monoteeraapia.

### Rasedus

Turuletulekujärgselt levetiratsetaami monoteeraapiana kasutanud rasedate kohta saadud suur hulk andmeid (rohkem kui 1 800 raseda andmed, kellest rohkem kui 1 500 kasutasid ravimit I trimestril) ei viita suurte kaasasündinud vääringute suuremale riskile. Monoteeraapiale 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 käsitleda enne, kui nende võimekus selliste tegevuste sooritamiseks on selgunud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati järgmistest kõrvaltoimetest: nasofarüingiit, somnolentsus, peavalu, väsimus ja peeringlus. Kõrvaltoimete kokkuvõtte põhineb kõigi näidustuste ühendatud platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes osalenud patsientide (kokku oli 3 416 levetiratsetaamiga ravitud patsienti) kogumetel. 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 ( $\geq 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1\ 000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>MedDRA</u> <u>organsüsteemi</u> <u>de klass</u>	<u>Esinemissagedus</u>			
	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>
<u>Infektsioonid</u> <u>ja</u> <u>infestatsioonid</u>	Nasofarüingiit			Infektsioon
<u>Vere ja</u> <u>lümfiüsteemi</u> <u>häired</u>			Trombotsütopeenia, leukopeenia	Pantsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos
<u>Immuunsüsteemi</u> <u>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>Psühhiaatrilised 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>Närvüsteemi häired</u>	Somnolentsus, peavalu	Krambid, tasakaaluhäire, peeringlus, letargia, treemor	Amneesia, mäluhäired, ebanormaalne koordineerimine/ ataksia, paresteesia, tähelepanuhäire	Koreoatetoos, düskineesia, hüperkineesia, kõnnakuhäired, entsefalopaatia, krampihoogude süvenemine, maliigne neuroleptiline sündroom*
<u>Silma kahjustused</u>			Diploopia, hägune nägemine	
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>		Vertiigo		
<u>Südame häired</u>				<u>Elektrokardiogrammil QT-intervall pikenenud</u>
<u>Respiratoorseid, rindkere ja mediastiinumi häired</u>		Köha		
<u>Seedetrakti häired</u>		Kõhuvalu, diarröa, düspepsia, oksendamine, iiveldus		Pankreatiit
<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>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</u>			Lihasnõrkus, müalgia	Rabdomüolüüs ja vere kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus*
<u>Neerude ja kuseteede</u>				Äge neerukahjustus

<u>häired</u>				
<u>Üldised häired ja manustamiskooha reaktsioonid</u>		Asteenia/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. Pantsütopeenia 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. 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 turuletulekujärge kogemus.

Lisaks viidi läbi turuletulekujärge 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 mittehalevemuuringus 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 müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoietöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([V lisa](#)) 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  $Ca^{2+}$  ionide sisaldust pärssides osaliselt N-tüüpi Ca-kanaleid ja vähendades  $Ca^{2+}$  vabanemist rakusisestest depoodest. Lisaks sellele pöörab ta ka osaliselt tagasi tsingi ja  $\beta$ -karboliinide 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 prekliinilise farmakoloogilise profiili laia spektrit.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Täiendravi partiaalsete 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 1 000 mg, 2 000 mg või 3 000 mg päevas, manustatuna 2 annusena, ravi kestusega kuni 18 nädalat. Koondanalüüsis leiti, et patsiente, kes stabiilse annuse juures (12/14 nädala jooksul) saavutasid partsiaalsete krampihogude nädalase sageduse 50 %-lise või suurema vähenemise võrreldes esialgsega oli levetiratsetaami 1 000, 2 000 ja 3 000 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 krampihogude 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 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 partsiaalsed krampihood või ainult generaliseerunud toonilis-kloonilised krampihood. Patsiendid randomiseeriti karbamasepiin CR (400...1 200 mg päevas) või levetiratsetaami (1 000...3 000 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 3 000 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 3 000 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. Levettiratsetaami ühekordne 1 500 mg annus lahjendatuna 100 ml sobivas lahustis ja manustatud 15-minutilise intravenoosse infusioonina on bioekvivalentne suukaudselt manustatud 1 500 mg levetiratsetaami annusega, võetud kolme 500 mg tabletina.

Määramised on tehtud kuni 4 000 mg annusega lahjendatud 100 ml 0,9 % naatriumkloriidi lahusega ja annusega kuni 2 500 mg lahjendatud 100 ml 0,9 % naatriumkloriidi 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 1 500 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 ( $C_{max}$ )  $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$  (aritmeetiline keskmine  $\pm$  standardhälve), mis tekkis ühekordse intravenoosse annuse 1 500 mg 15-minutilise infusiooni järgselt.

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 levetiratsetaami metabolism ulatuslik. Põhiline metaboolne rada (24 % annusest) on atsetamiidgrupi ensümaatilise hüdroolüüsi. Põhimetaboliidi, ucb L057, moodustumist maksa tsütokroom P<sub>450</sub> 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 levetiratsetaami ega ka põhimetaboliidi puhul.

*In vitro* levetiratsetaam ja tema põhimetaboliit ei inhibeeri inimese tähtsamaid maksa tsütokroom P<sub>450</sub> isoensüüme (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glükuronüültransferaasi (UGT1A1 ja



UGT1A6) ja epoksiidhüdroksülaasi aktiivsust. Lisaks ei mõjuta levetiratsetaam *in vitro* valproehappe glükuronidatsiooni.

Inimese maksarakkude kultuuris on levetiratsetaami toime ensüümidele CYP1A2, SULT1E1 või UGT1A1 vähene või puudub üldse. Levetiratsetaam 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  $7 \pm 1$  tundi ja see ei muutunud annusest, manustamistest 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 renaalne kliirens on vastavalt 0,6 ja 4,2 ml/min/kg, mis näitab, et levetiratsetaam 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 levitiratsetaam 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 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, rasvinfiltratsioon ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine plasmas.

Ei ole ilmnenu kõrvaltoimeid isaste ja emaste rottide fertiilsusele või reproduktsioonile täiskasvanute ja F1 generatsioonis annuses kuni 1 800 mg/kg ööpäevas (mis vastab 6-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m<sup>2</sup> kohta).

Kahes embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati rottidele 400, 1 200 ja 3 600 mg/kg ööpäevas. Ainult ühes uuringus (annusega 3 600 mg/kg ööpäevas) esines kerge langus loote kehakaalus, mida seostati skeleti väärarengute/väiksemate anomaaliatega marginaalse tõusuga. Toimet loote suremusele ja malformatsioonide esinemissageduse tõusule ei olnud. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli tiinetel emasrottidel 3 600 mg/kg ööpäevas (mis vastab 12-kordsele soovituslikule maksimaalsele ööpäevasele annusele inimesel mg/m<sup>2</sup> kohta) ja loodetel 1 200 mg/kg ööpäevas.

Neljas embrüo-fetaalse arengu uuringus manustati küülikutele 200, 600, 1 200 ja 1 800 mg/kg ööpäevas. 1 800 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/m<sup>2</sup> kohta).

Peri- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele 70, 350 ja 1 800 mg/kg ööpäevas levitiratsetaami. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) oli ≥ 1 800 mg/kg ööpäevas F0 emasloomadel ja elulemus, kasv ja areng F1 pesakonnal vähene (6-kordne soovituslik maksimaalne päevane annus inimesel mg/m<sup>2</sup> kohta).

Neonataalsete ja juveniilsete katseloomadega (rotid, koerad) läbiviidud uuringud annuste puhul kuni 1 800 mg/kg ööpäevas (mis on 6...17-kordne soovituslik maksimaalne ööpäevane annus inimesel mg/m<sup>2</sup> 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

Naatriumatsetaatihüdraat  
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, 1 000 mg, 2 000 mg või 3 000 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	1 000 mg/ ööpäevas
1 000 mg	10 ml (kaks 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	2 000 mg/ ööpäevas
1 500 mg	15 ml (kolm 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	3 000 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 ravim preparaati 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 Raviameti (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(te) tootja(te) nimi ja aadress

***Infusioonilahuse kontsentraat***

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

***Õhukese polümeerikattega tabletid***

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

**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](mailto: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](mailto: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-vöötkood**

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](mailto: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. KÕLBLIKUSAEG**

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](mailto: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 vöökood**

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. KÕLBLIKUSAEG**

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 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](mailto: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](mailto: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 vöökood**

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. KÕLBLIKUSAEG**

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](mailto: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 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 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. 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. KÖLBLIKKUSAEG**

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](mailto: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. KÕLBLIKUSAEG**

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 kohe 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](mailto: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 vötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**5 ml viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

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

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKUSAEG**

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. Levetiratsetaami 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). Levetiratsetaami 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 tõmblused) raviks noorukiea müokloonilise epilepsiaga patsientidel alates 12 aasta vanusest
  - primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide (rasked krambihood, millega kaasneb teadvusekaotus) ravis idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga 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 levetiratsetaami, 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;
- kui teil või teie perekonnas on esinenud südame rütmihäireid (nähtavad elektrokardiogrammil) või kui teil on haigus ja/või saate ravi, mis põhjustab südame rütmihäireid või soolade tasakaalu häireid.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui mõni järgmistest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kestab kauem kui mõni päev:

- tavalisest erinevad mõtted, ärrituvustunne või tavapärasest agressiivsem reageerimine, või kui teie märkate või teie pereliikmed ja sõbrad märkavad olulisi muutusi meeleolus või käitumises.
- epilepsia süvenemine  
Krambihood võivad harva süveneda või esineda sagedamini, peamiselt esimese kuu jooksul pärast ravi algust või annuse suurendamist. Kui teil Matever võtmise ajal esineb mõni neist uutest sümptomitest, pöörduge võimalikult kiiresti arsti poole.

### **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 abiainet.

### **Matever 1000 mg tabletid sisaldab laktoosi.**

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

Teised Matever tablettide tugevused ei sisalda seda abiainet.

## **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.

### ***Täiendav ravi ja monoteeraapia (alates 16 aasta vanusest)***

- **Täiskasvanud (≥ 18 aastat) ja noorukid (12 kuni 17 aastat) kehakaaluga 50 kg või rohkem:**

Soovitatav igapäevane annus on 1 000 mg kuni 3 000 mg.

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

*Näide: kui teie ettenähtud päevane annus on 1 000 mg, siis on teie vähendatud algannus üks 250 mg tablett hommikul ja üks 250 mg tablett õhtul ja annust suurendatakse järk-järgult 2 nädala jooksul 1 000 mg-ni päevas.*

- **Noorukid (12 kuni 17 aastat) kehakaaluga 50 kg või vähem:**  
Teie arst määrab teile teie kehakaalu ja annuse põhjal kõige sobivama Matever ravimvormi.
- **Annus imikutele (vanus 1 kuu kuni 23 kuud) ja lastele (2...11-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 krambihood 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, pahkluude või jalalabade turse võivad olla neerufunktiooni 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 koordineerimine/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 1 000-st

- infektsioon;
- igat tüüpi vereliblede 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“);
- krambihood võivad süveneda või sagedamini esineda;
- pea, rindkere ja jäsemete kontrollimatud lihastõmbused, raskused liigutuste kontrollimisel, hüperkineesia (hüperaktiivsus);
- südame rütmi muutused (elektrokardiogrammil);
- 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 nekroolüüs*);
- rabdomüolüüs (lihaskoe lagunemine) ja sellega kaasnev kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus veres. Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mittejaapani päritolu patsientidega;
- lonkamine või kõndimisraskused;
- palavik koos lihasjäikuse, ebastabiilse vererõhu ja südame löögisagedusega, segasusega ja alanenud teadvusetasemega (need nähud võivad viidata tervisehäirele, mida nimetatakse *maliiigseks neuroleptiliseks sündroomiks*). Esineb oluliselt sagedamini jaapanlastest patsientidel võrreldes mittejaapanlastest patsientidega.

### 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 teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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), vanilliin, värvained\*.

750 mg:

Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), punane raudoksiid (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**

### **Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

või

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

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**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**

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

**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**

**Slovenija**

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

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Tel: +354 522 2900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Ailon Pharma Oy  
Puh/Tel: +358 407024992

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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



## **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. 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 4 aasta vanusest.
  - müoklooniliste krampide (lühiajalised šokitaolised lihaste või lihasrühmade tõmblused) raviks noorukiea müokloonilise epilepsiaga täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest
  - primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide (rasked krambihood, millega kaasneb teadvusekaotus) ravis idiopaatilise generaliseerunud epilepsiaga 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 levettiratsetaami, 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 epilepsiaavastaste ravimitega (nagu Matever), on esinenud enesevigastamise või enesetapumõtteid. Palun võtke ühendust oma arstiga, kui teil esineb depressioon ja/ või enesetapumõtted
- kui teil või teie perekonnas on esinenud südame rütmihäireid (nähtavad elektrokardiogrammil) või kui teil on haigus ja/või saate ravi, mis põhjustab südame rütmihäireid või soolade tasakaalu häireid.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui mõni järgmistest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kestab kauem kui mõni päev:

- tavalisest erinevad mõtted, ärrituvustunne või tavapärasest agressiivsem reageerimine, või kui teie märkate või teie pereliikmed ja sõbrad märkavad olulisi muutusi meeleolus või käitumises.
- epilepsia süvenemine  
Krambihood võivad harva süveneda või esineda sagedamini, peamiselt esimese kuu jooksul pärast ravi algust või annuse suurendamist. Kui teil Matever võtmise ajal esineb mõni neist uutest sümptomitest, pöörduge võimalikult kiiresti arsti poole.

### **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. Levettiratsetaami võib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui arst peab seda pärast hoolikat hindamist vajalikuks.

Te ei tohi ravimi kasutamist 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 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 koguannus ja manustamissagedus jäävad samaks.

### **Täiendav ravi ja monoteeraapia (alates 16 aasta vanusest)**

#### **Täiskasvanud ( $\geq 18$ aastat) ja noorukid (12 kuni 17 aastat) kehakaaluga 50 kg või rohkem:**

Soovitatav igapäevane annus on 1 000 mg kuni 3 000 mg.

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

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

Soovitatav 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 manustamisjuhhis 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, pahklude või jalalabade turse võivad olla neerufunktiooni 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 (unisuus), 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

- nasofarüingiit;
- 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 (mäluaotus), mäluhäired (unustamine), ebanormaalne koordineerimine/ataksia (koordineeritud liigutuste häired), paresteesia (surinad), tähelepanuhäired (kontsentreerimisvõime kadu);
- diploopia (kahelinägemine), ähmane nägemine;
- suurenemine/kõrvalekaldunud maksafunktsiooni testides;
- juustekadu, ekseem, sügelus;
- lihasnõrkus, müalgia (lihasvalu);
- vigastused

**Harv:** võib esineda kuni ühel inimesel 1 000-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“);
- krambihood võivad süveneda või sagedamini esineda;
- pea, rindkere ja jäsemete kontrollimatud lihastõmblused, raskused liigutuste kontrollimisel, hüperkineesia (hüperaktiivsus);
- südame rütmi muutused (elektrokardiogramm);
- 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 nekroolüüs*);
- rabdomüolüüs (lihaskoe lagunemine) ja sellega kaasnev kreatiniinfosfokinaasi taseme tõus veres. Esinemissagedus on jaapani päritolu patsientidel tunduvalt kõrgem võrreldes mittejaapani päritolu patsientidega;
- lonkamine või kõndimisraskused;
- palavik koos lihasjäikuse, ebastabiilse vererõhu ja südame löögisagedusega, segasusega ja alanenud teadvusetasemega (need nähud võivad viidata tervisehäirele, mida nimetatakse *maliiigseks neuroleptiliseks sündroomiks*). Esineb oluliselt sagedamini jaapanlastest patsientidel võrreldes mittejaapanlastest patsientidega.

### 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 teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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: naatriumatsetaattrihüdraat, 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.

#### Magyarország

Onkogen Kft.

Tel: +420 220 400 391

**Danmark**

Orion Pharma A/S  
Tlf: +45 49 12 66 00

**Deutschland**

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**

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

**Hrvatska**

Makpharm d.o.o.  
Tel: +385 1 4840 342

**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

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

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

Tel.: +36 70 310 1163

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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 Corporation  
Puh/Tel: +358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: +46 8 623 6440

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

-----

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Juhised ravimi Matever sihipäraseks manustamiseks on antud lõigus 3.

Üks viaal 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 koguanuseks 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg või 3 000 mg jagatuna kaheks manustamiskorraks.

Tabel 1. Matever kontsentraadi ettevalmistamine ja manustamine

<b>Annus</b>	<b>Kasutatav maht</b>	<b>Lahusti maht</b>	<b>Infusiooni aeg</b>	<b>Manustamise sagedus</b>	<b>Ööpäevane koguanus</b>
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	1 000 mg/ ööpäevas
1 000 mg	10 ml (kaks 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	2 000 mg/ ööpäevas
1 500 mg	15 ml (kolm 5 ml viaali)	100 ml	15 minutit	Kaks korda ööpäevas	3 000 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