

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Matever 250 mg filmtabletta
Matever 500 mg filmtabletta
Matever 750 mg filmtabletta
Matever 1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Matever 250 mg filmtabletta

250 mg levetiracetám filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

0,0025 mg sunset yellow FCF alumínium lakk (E110) filmtablettánként.

Matever 500 mg filmtabletta

500 mg levetiracetám filmtablettánként.

Matever 750 mg filmtabletta

750 mg levetiracetám filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

0,08 mg sunset yellow FCF alumínium lakk (E110) filmtablettánként.

Matever 1000 mg filmtabletta

1000 mg levetiracetám filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

3,8 mg laktóz monohidrát filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Matever 250 mg filmtabletta

Kék, hosszúkás alakú, bikonvex filmtabletta.

Matever 500 mg filmtabletta

Sárga, hosszúkás alakú, bikonvex filmtabletta.

Matever 750 mg filmtabletta

Rózsaszín, hosszúkás alakú, bikonvex filmtabletta.

Matever 1000 mg filmtabletta

Fehér, hosszúkás alakú, bikonvex filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Matever újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti felnőttek és serdülők – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak monoterápiában történő kezelésére javasolt szer.

A Matever kiegészítő kezelésként javasolt szer

- epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők, gyermekek és 1 hónapos kor feletti csecsemők– másodlagos generalizációval vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére;
- juvenilis myoclonosus epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti serdülők myoclonosus görcsrohamainak kezelésére;
- idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

PARCIÁLIS GÖRCSSROHAMOK

Az ajánlott adagolás monoterápia (16 éves kor felett) és kiegészítő kezelés esetén megegyezik az alábbiaknak megfelelően.

Minden indikációra

Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12-17 éves) serdülők számára

A kezdő adag naponta 2×500 mg. Ez a dózis a kezelés első napjától kezdve alkalmazható.

A lehetséges mellékhatások enyhítésére a kezelőorvos által végzett értékelés alapján a görcsrohamok csökkenésére alacsonyabb, napi 2×250 mg-os kezdő dózis is adható, ami két hét múlva naponta 2×500 mg-ra emelhető.

A terápiás válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a napi dózis 2×1500 mg-ig emelhető. Az adagok változtatása 2-4 hetente történhet, napi 2×250 mg-os vagy 2×500 mg-os emeléssel vagy csökkentéssel.

50 kg-nál kisebb testtömegű (12-betöltött 18 éves) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők és 1 hónaposnál idősebb gyermekek számára

Az orvosnak a testtömeg, az életkor és a dózis szerint a legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerezést és hatáserőséget kell felírnia. A dózis testtömegben alapuló módosításával kapcsolatban tekintse meg a *Gyermekek és serdülők* c. fejezetet.

A kezelés leállítása

Amennyiben a levetiracetám alkalmazását meg kell szakítani, ajánlatos azt fokozatosan tenni (például felnőtteknél és 50 kg feletti testtömegű serdülőknél: 2-4 hetente napi 2×500 mg-os dóziscsökkentéssel; 6 hónaposnál idősebb csecsemőknél, gyermekeknél és 50 kg-nál kisebb testtömegű serdülőknél: a dózis csökkentése nem lépheti túl a napi 2×10 mg/ttkg-ot kéthetente: csecsemőknél [6 hónaposnál fiatalabbnál]: az adag csökkentése nem haladhatja meg a kéthetente napi 2×7 mg/ttkg ütemet).

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 éves és idősebb kor)

Csak a vesekárosodásban szenvedő idős személyek kezelése során szükséges a terápia módosítása (lásd alább, a „Vesekárosodás” című bekezdést).

Vesekárosodás

A napi dózist egyénenként kell megállapítani, a vesefunkció alapján.

Felnőttek esetében a dózist az alábbi táblázatnak megfelelően kell módosítani. E dózis táblázat használatához szükség van a kreatinin clearance (CL_{cr}) becsült értékének ismeretére, ml/perc egységben kifejezve. A CL_{cr} (ml/perc) becslése felnőttek és 50 kg vagy ezt meghaladó testtömegű serdülők számára a következő képlet segítségével történik a szérumban mért kreatinin (mg/dl) mért értéke alapján:

$$CL_{cr} \text{ (ml/perc)} = \frac{[140 - \text{életkor(évek)}] \times \text{testtömeg (kg)}}{72 \times \text{szérumban mért kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ nőknél})$$

Ezután a CL_{cr}-értékét a testfelülethez (BSA – body surface area) kell igazítani az alábbiak szerint:

$$CL_{cr} \text{ (ml/perc/1,73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/perc)}}{\text{az egyén testfelülete (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú, 50 kg-nál nagyobb testtömegű felnőtt és serdülő betegeknél:

Csoport	Kreatinin clearance (ml/perc/1,73 m ²)	Dózis és gyakoriság
Normális vesefunkció	≥80	naponta 2 x 500-1 500 mg
Enyhe vesekárosodás	50-79	naponta 2 x 500-1 000 mg
Mérsékelt vesekárosodás	30-49	naponta 2 x 250-750 mg
Súlyos vesekárosodás	<30	naponta 2 x 250-500 mg
A vesebetegség végső stádiuma dialízis alatt ⁽¹⁾	-	naponta 1 x 500-1 000 mg ⁽²⁾

⁽¹⁾ A levetiracetám-kezelés első napján 750 mg-os telítő dózis ajánlott.

⁽²⁾ A dialízist követően egy 250-500 mg-os kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél a levetiracetám dózisát a vesefunkció alapján módosítani kell, mivel a levetiracetám clearance-e a vesefunkció függvénye. Ez az ajánlás vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeken végzett vizsgálatokon alapszik.

A ml/perc/1,73 m²-ben mért CL_{cr} fiatal serdülőknél, gyermekeknél és csecsemőknél a szérumban mért kreatinin (mg/dl) meghatározásából számítható ki az alábbi képlet (Schwartz képlet) segítségével.

$$CL_{cr} \text{ (ml/perc/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Testmagasság (cm)} \times k_s}{\text{Szérumban mért kreatinin (mg/dl)}}$$

k_s = 0,45 az idősebb született csecsemőknél 1 éves korig; k_s = 0,55 a 13 évesnél fiatalabb gyermekeknél és a serdülő lányoknál; k_s = 0,7 a fiú serdülőknél

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú csecsemőknél, gyermekeknél és 50 kg alatti testtömegű serdülő betegeknél:

Csoport	Kreatinin clearance (ml/perc/1,73 m ²)	Dózis és gyakoriság ⁽¹⁾	
		1 hónapos és a 6 hónapos kort még be nem töltött csecsemők	6 - 23 hónap közötti korú csecsemők, gyermekek és 50 kg testtömeg alatti serdülők
Normális	≥80	naponta 2 x 7-21 mg/ttkg (0,07-0,21 ml/ttkg)	naponta 2 x 10-30 mg/ttkg (0,10-0,30 ml/ttkg)
Enyhe	50-79	naponta 2 x 7-14 mg/ttkg (0,07-0,14 ml/ttkg)	naponta 2 x 10-20 mg/ttkg (0,10-0,20 ml/ttkg)
Közepes	30-49	naponta 2 x 3,5-10,5 mg/ttkg (0,035-0,105 ml/ttkg)	naponta 2 x 5-15 mg/ttkg (0,05-0,15 ml/ttkg)
Súlyos	<30	naponta 2x 3,5-7 mg/ttkg (0,035-0,07 ml/ttkg)	naponta 2 x 5-10 mg/ttkg (0,05-0,10 ml/ttkg)
Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis kezelésben részesülő betegek	--	naponta 1 x 7-14 mg/ttkg (0,07-0,14 ml/ttkg) ^{(2) (4)}	naponta 1 x 10-20 mg/ttkg ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ A levetiracetám belsőleges oldatot a 250 mg alatti adagoknál kell alkalmazni, olyan dózisoknál, amelyek nem többszöröse a 250 mg-nak, amikor az ajánlott adag nem biztosítható több tablettá bevitelével, valamint olyan betegek esetében, akik nem képesek lenyelni a tablettákat.

⁽²⁾ A levetiracetám-kezelés első napján 10,5 mg/ttkg (0,105 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

⁽³⁾ A levetiracetám-kezelés első napján 15 mg/ttkg (0,15 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

⁽⁴⁾ A dialízist követően egy 3,5-7 mg/ttkg-os (0,035-0,07 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

⁽⁵⁾ A dialízist követően egy 5-10 mg/ttkg-os (0,05-0,10 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májműködési zavarban nem szükséges a dózis módosítása. Súlyos májkárosodásban a kreatinin clearance a valóságosnál enyhébbnek mutatja a vesekárosodás mértékét. Emiatt 60 ml/perc/1,73 m² alatti kreatinin clearance értékek esetében a napi fenntartó dózis 50%-os csökkentése ajánlott.

Gyermekek és serdülők

Az orvosnak az életkornak, a testtömegnek és a dózishoz legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerezést és hatáserősséget kell felírnia.

A tablettá gyógyszerformát nem adaptálták csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél való alkalmazásra. Ebben a populációban a belsőleges oldat a javasolt gyógyszerforma. A rendelkezésre álló tabletták hatáserőssége továbbá nem megfelelő a 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek kezdő terápiájára, olyan betegek számára, akik nem képesek lenyelni a tablettákat, valamint a 250 mg alatti adagok alkalmazására. A fenti esetek mindegyikében a belsőleges oldatot kell alkalmazni.

Monoterápia

A monoterápiában alkalmazott Matever-kezelés biztonságosságát és hatásosságát 16 év alatti gyermekek és serdülőketében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Újonnan diagnosztizált, másodlagos generalizációt mutató vagy nem mutató epilepsziában szenvedő, legalább 50 kg testsúlyú serdülők (16–betöltött 18 évesek), akiknél részleges görcsrohamok jelentkeznek.

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testsúlyú felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12–betöltött 18 évesek) vonatkozó részt.

Kiegészítő kezelés 6-23 hónapos csecsemők, gyermekek (2-11 év között) és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12-betöltött 18 éves) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők számára

Csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél a belsőleges oldat a javasolt gyógyszerforma.

6 éves vagy annál idősebb gyermekeknél a levetiracetám belsőleges oldatot kell alkalmazni a 250 mg alatti adagoknál, az olyan dózisosknál, amelyek nem többszöröse a 250 mg-nak, amikor az ajánlott adag nem biztosítható több tablettá bevitelével, valamint az olyan betegeknél, akik nem képesek lenyelni a tablettákat.

A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni minden indikációnál. 25 kg testtömegű gyermekek vagy serdülők esetén a javasolt kezdő adag naponta 2 x 250 mg, a maximális napi adag pedig 2 x 750 mg.

A legalább 50 kg testsúlyú gyermekek adagja megegyezik a felnőttek adagjával minden javallat esetén.

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testsúlyú felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12–betöltött 18 évesek) vonatkozó részt minden javallat esetén

Kiegészítő kezelés 1 hónapos életkornál idősebb, 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők számára

A számukra javasolt gyógyszerforma a belsőleges oldat.

Az alkalmazás módja

A filmtablettát szájon át kell bevenni, és megfelelő mennyiségű folyadékkal lenyelni. A tablettá étellel vagy anélkül is bevehető. A szájon át történő alkalmazást követően a levetiracetám keserű ízt érezheti. A napi adagot két, egyenlően elosztott dózisban kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy más pirrolidon származékkal, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél szükséges lehet a levetiracetám dózisának módosítása. Súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknél az alkalmazandó dózis megválasztása előtt ajánlatos a vesefunkció vizsgálata (lásd 4.2 pont).

Akut vesekárosodás

A levetiracetám alkalmazásához nagyon ritkán akut vesekárosodás társult, melynek megjelenési ideje néhány nap és néhány hónap közé esett.

Vérsejtszám

A levetiracetám alkalmazásával összefüggésben általában a kezelés kezdetekor, ritkán a vérsejtszámok csökkenését (neutropenia, agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia és pancytopenia) írták le. Teljes vérkép vizsgálat javasolt azoknál a betegeknél, akik nagyfokú gyengeséget, lázat, visszatérő fertőzéseket vagy véralvadási zavarokat tapasztalnak (lásd a 4.8 pont).

Öngyilkosság

Antiepilepsziás gyógyszerekkel (többek között levetiracetámmal) kezelt betegeknél öngyilkosságot, öngyilkossági kísérletet, öngyilkossági gondolatokat és viselkedést jelentettek. Antiepilepsziás gyógyszerek randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatának metaanalízise az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert.

Ennek következtében a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok és viselkedés jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés jelei lépnének fel.

Rendellenes és agresszív viselkedés

A levetiracetam pszichotikus tüneteket és viselkedési rendellenességeket okozhat, ideértve az ingerlékenységet és az agresszivitást. A levetiracetámmal kezelt betegeket monitorozni kell olyan pszichiátriai tünetek kialakulása tekintetében, amelyek fontos hangulati és/vagy személyiségváltozásra utalnak. Ha ilyen viselkedést észlel, fontolóra kell venni a kezelés módosítását vagy a fokozatos abbahagyását. Ha fontolóra veszi az abbahagyást, kérjük, olvassa el a 4.2 pontot.

A rohamok súlyosbodása

Mint más típusú epilepszia elleni gyógyszerek, a levetiracetám is növelheti ritkán a rohamok gyakoriságát vagy súlyosságát. Ezt a paradox hatást legtöbbször a levetiracetám alkalmazásának kezdetétől vagy a dózis növelésétől számított egy hónapon belül jelentették, és a gyógyszer abbahagyásával vagy a dózis csökkentésével visszafordítható volt. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy az epilepszia súlyosbodása esetén azonnal beszéljenek kezelőorvosukkal.

QT-intervallum meghosszabbodás az EKG-n

A forgalomba hozatalt követően ritkán QT-intervallum meghosszabbodást figyeltek meg az EKG-n. A Matevert óvatosan kell alkalmazni QTc-intervallum meghosszabbodásban szenvedő betegeknél, a QTc-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegeknél, vagy olyan betegeknél, akiknél jelentős, ismert szívbetegség vagy elektrolit-zavar áll fenn.

Gyermekek

A tablettá formulát nem adaptálták csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásra.

A gyermekekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy a készítmény befolyásolná a növekedést, illetve pubertást. Gyermekeknél a tanulásra, növekedésre, endokrin funkciókra, pubertásra és gyermekvállalásra gyakorolt hosszú távú hatások azonban továbbra is ismeretlenek.

Segédanyagok

A Matever 250 mg és 750 mg filmtabletta E110 színezéket tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat.

A Matever 1000 mg filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, a teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Antiepilepsziás gyógyszerek

Felnőtteken végzett klinikai vizsgálatokból származó premarketing adatok szerint a levetiracetám nem befolyásolja a vizsgált egyéb antiepileptikus gyógyszerek (fenitoin, karbamazepin, valproinsav, fenobarbitál, lamotrigin, gabapentin és primidon) szérumban koncentrációját, továbbá ezek a gyógyszerek sem befolyásolják a levetiracetám farmakokinetikáját.

A felnőttekhez hasonlóan a 60 mg/ttkg/nap dózisszintig terjedő levetiracetám adagokkal kezelt gyermekeknél sem találtak a gyógyszerkészítmények közötti, klinikailag szignifikáns kölcsönhatásokra utaló bizonyítékot.

Epilesziában szenvedő (4–betöltött 18 éves) gyermekeknél és serdülőknél észlelt farmakokinetikai kölcsönhatások retrospektív elemzése megerősítette, hogy a szájon át adott levetiracetámmal végzett kiegészítő kezelés nem befolyásolja az egyidejűleg adott karbamazepin és valproát egyensúlyi szérumban koncentrációit. Az adatok azonban arra utalnak, hogy az enzimindukciót okozó antiepileptikus gyógyszereket szedő gyermekekben 20%-kal magasabb a levetiracetám clearance-e. Az adag módosítása nem szükséges.

Probenecid

A renalis tubularis szekréciót gátló probenecid (napi 4 x 500 mg-os dózisban) csökkenti a levetiracetám elsődleges metabolitjának renalis clearance-ét, magáét a levetiracetámét azonban nem befolyásolja. Mindazonáltal az említett metabolit koncentrációja alacsony marad.

Metotrexát

Levetiracetám és metotrexát egyidejű alkalmazásakor a metotrexát clearance-ének csökkenését jelentették, aminek következtében a potenciálisan toxikus szintekig emelkedett/tartósan magas metotrexát-koncentrációt mértek a vérben. A vér metotrexát- és levetiracetám-szintjét gondosan monitorozni kell azoknál a betegeknél, akiket ezzel a két gyógyszerrel egyidejűleg kezelnek.

Orális fogamzásgátlók és egyéb farmakokinetikai interakciók

A levetiracetám napi 1 000 mg-os dózisban alkalmazva nem befolyásolta az orális antikonceptívumok (etnilösztadiol és levonorgesztrel) farmakokinetikáját; az endokrin paraméterekben (luteinizáló hormon és progeszteron) sem volt változás. A napi 2 000 mg dózisú levetiracetám nem befolyásolta a digoxin és a warfarin farmakokinetikáját; nem változtatta meg a prothrombin-időt sem. Digoxinnal, orális antikonceptívumokkal, illetve warfarinnal együtt történő alkalmazása nem befolyásolta a levetiracetám farmakokinetikáját.

Hashajtók

Izolált esetekben a levetiracetám csökkent hatékonyságáról számoltak be, amikor az ozmotikusan ható makrogol hashajtót egyidejűleg alkalmazták szájon át adott levetiracetámmal. Ezért a makrogolt nem szabad szájon át alkalmazni a levetiracetám bevétele előtt, illetve után egy órán belül.

Ételek és alkohol

Az étkezés nem befolyásolta a levetiracetám felszívódását, annak sebességét azonban enyhén csökkentette.

A levetiracetám és az alkohol kölcsönhatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. A levetiracetám-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni, ha egy nő terhességet tervez. Mint minden antiepileptikus gyógyszer esetében, a levetiracetám alkalmazás hirtelen megszakítása is kerülendő, mert ez áttörésszerű

rohamokat eredményezhet, melyek mind az anyára, mind a születendő gyermekre nézve súlyos következményekkel járhatnak. Amikor csak lehetséges, a monoterápiát kell előnyben részesíteni, mivel az egyidejűleg több antiepileptikus gyógyszerrel végzett kezelés, az adott antiepileptikumoktól függően, a veleszületett malformációk magasabb kockázatával járhat a monoterápiához képest.

Terhesség

A forgalomba hozatalt követően gyűjtött nagy mennyiségű adat levetiracetám monoterápiában részesülő terhes nőkről (több mint 1 800, amelyek közül több mint 1 500-nál az expozíció az 1. trimeszter során következett be) nem utal a jelentős veleszületett malformációk kockázatának növekedésére. Csak korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre az intrauterin levetiracetám monoterápiának kitett gyermekek idegrendszeri fejlődéséről. Ugyanakkor, a jelenlegi (körülbelül 100 gyermek bevonásával végzett) epidemiológiai vizsgálatok nem utalnak az idegrendszer fejlődési zavarainak vagy késedelmes fejlődésének megnövekedett kockázatára.

A levetiracetám terhesség alatt akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően megállapították, hogy klinikailag indokolt. Ebben az esetben a legalacsonyabb hatásos dózis ajánlott.

A terhesség alatti élettani változások hatással lehetnek a levetiracetám koncentrációjára. A terhesség ideje alatt a levetiracetám plazmakoncentrációinak csökkenését figyelték meg. Ez a csökkenés a harmadik trimeszterben kifejezettebb (a terhesség előtti kiindulási koncentráció maximum 60%-a). Biztosítani kell a levetiracetámmal kezelt terhes nők megfelelő klinikai kezelését.

Szoptatás

A levetiracetám kiválasztódik az anyatejbe. Emiatt a szoptatás nem ajánlott.

Ha azonban a szoptatás ideje alatt levetiracetám-kezelésre van szükség, a szoptatás fontosságának figyelembe vételével mérlegelni kell a kezelés előny/kockázat arányát, .

Termékenység

Állatkísérletekben nem figyeltek meg termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, emberben a potenciális veszély nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A levetiracetám kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az egyéni érzékenységben fennálló esetleges különbségek miatt egyes betegek, főként a terápia kezdetén vagy a dózis emelését követően álmoságot vagy egyéb központi idegrendszeri tüneteket észlelhetnek. Emiatt ajánlatos az óvatosság olyan esetekben, amikor a betegeknek gyakorlottságot igénylő feladatokat kell teljesíteniük, például gépjárművezetést vagy gépek üzemeltetésekor. A betegek lehetőleg ne vezessenek gépjárművet, illetve ne üzemeltessenek gépeket mindaddig, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeiket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a nasopharingitis, a somnolentia, a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. Az alábbiakban ismertetett mellékhatás profil valamennyi vizsgált indikációban végzett, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok összesített elemzésén alapszik, melyekben összesen 3 416 beteget kezeltek levetiracetámmal. Ezeket az adatokat a levetiracetámmal végzett hasonló, nyílt, kiterjesztéses vizsgálatok, valamint a posztmarketing tapasztalatok egészítik ki. A levetiracetám biztonságossági profilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőtt és ögyermekgyógyászati betegek) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében.

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

Felnőtteken, serdülőkön, gyermekeken és 1 hónaposnál idősebb csecsemőkön végzett klinikai vizsgálatok során és a postmarketing tapasztalatok alapján bejelentett mellékhatások listáját az alábbi táblázat ismerteti, szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti csoportosításban. A mellékhatások felsorolása csökkenő súlyossági sorrendben történik, és az előfordulási gyakoriságuk meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

<u>Szervrendszerenké</u> <u>nti</u> <u>csoportosítás</u> <u>MedDRA szerint</u>	<u>Gyakorisági kategória</u>			
	<u>Nagyon</u> <u>gyakori</u>	<u>Gyakori</u>	<u>Nem gyakori</u>	<u>Ritka</u>
<u>Fertőző</u> <u>betegségek és</u> <u>parazitafertőzések</u>	Nasopharyngitis			Fertőzés
<u>Vérképzőszervi és</u> <u>nyirokrendszeri</u> <u>betegségek és</u> <u>tünetek</u>			Thrombocytopenia, leukopenia	Pancytopenia- neutropenia, agranulocytosis
<u>Immunrendszeri</u> <u>betegségek és</u> <u>tünetek</u>				Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakc ió (DRESS), túlérzékenység (beleértve az angioödémát és az anaphylaxiát is)
<u>Anyagcsere- és</u> <u>táplálkozási</u> <u>betegségek és</u> <u>tünetek</u>		Anorexia	Testtömeg- csökkenés, testtömeg-növekedés	Hyponatraemia
<u>Pszichiátriai</u> <u>kórképek</u>		Depressio, ellenséges magatartás/ agresszivitás, szorongás, insomnia, idegesség/ingerlékeny ség	Öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok, pszichoti kus zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi labilitás/hangulat- ingadozások, izgatottság	Befejezett öngyilkosság, személyiségzav ar, gondolkodási zavarok, delirium
<u>Idegrendszeri</u> <u>betegségek és</u> <u>tünetek</u>	Somnolentia, fejfájás	Convulsio, egyensúlyzavar, szédülés, letargia, tremor	Amnesia, memóriazavar, koordinációs zavar /ataxia, paraesthesia, figyelemzavar	Choreoathetosi s, dyskinesia, hyperkinesia, járászavar, encephalopathi a, a rohamok súlyosbodása, neuroleptikus malignus

				szindróma*
<u>Szembetegségek és szemészeti tünetek</u>			Diplopia, homályos látás	
<u>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</u>		Vertigo		
<u>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</u>				QT-intervallum megnyúlás az EKG-n
<u>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</u>		Köhögés		
<u>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</u>		Hasi fájdalom, diarrhoea, dyspepsia, hányás, nausea		Pancreatitis
<u>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</u>			A májfunkciós vizsgálatok kóros eredménye	Májelégtelenség, hepatitis
<u>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</u>		Bőrkiütés	Alopecia, ekcéma, pruritus	Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme
<u>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</u>			Izomgyengeség, myalgia	Rhabdomyolysis és a szérum kreatin-foszfokinázszint emelkedése*
<u>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</u>				Akut vesekárosodás
<u>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</u>		Asthenia/fáradtság		

<u>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</u>			Sérülés	
---	--	--	---------	--

* A gyakoriság jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

Egyes mellékhatások leírása

Nagyobb az anorexia kockázata, ha a levetiracetámot topiramáttal együtt adják. Több alopeciás esetben gyógyulást tapasztaltak a levetiracetám abbahagyásakor. Egyes esetekben csontvelő-szuppressziót észleltek.

Encephalopathiás esetek általában a kezelés elején fordultak elő (néhány naptól néhány hónapig) és a kezelés abbahagyása után reverzibilisek voltak.

Gyermekek és serdülők

Összesen 190, 1 hónapos és 4 éves kor közötti beteget kezeltek levetiracetámmal a placebo-kontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük hatvan beteg placebo-kontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A 4-16 éves korúak esetében összesen 645 beteget kezeltek levetiracetámmal a placebo-kontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 233 beteg placebo-kontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A fenti adatokat mindkét említett gyermekgyógyászati korcsoportban kiegészítik a levetiracetám posztmarketing alkalmazásával nyert tapasztalatok.

Végeztek továbbá egy, a forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatot is 101, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemő bevonásával. Az epilepsziában szenvedő, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében nem állapítottak meg új gyógyszerbiztonsági kockázatot a levetiracetámmal kapcsolatban.

A levetiracetám mellékhatás-profilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőtt és gyermekgyógyászati betegek) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében. A gyermekgyógyászati betegeken végzett placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban nyert gyógyszerbiztonságossági eredmények összhangban voltak a levetiracetám felnőtteknél tapasztalt biztonságossági profiljával, a viselkedési és a pszichiátriai mellékhatások kivételével, amelyek gyermekeknél gyakoribbak voltak, mint felnőtteknél. A 4-16 éves gyermekeknél és serdülőknél a hányás (nagyon gyakori, 11,2%), az izgatottság (gyakori, 3,4%), a hangulatingadozások (gyakori, 2,1%), az érzelmi labilitás (gyakori, 1,7%), az agresszivitás (gyakori, 8,2%), a szokatlan viselkedés (gyakori, 5,6%) és a letargia (gyakori, 3,9%) gyakrabban fordult elő, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban. Az 1 hónapos és 4 éves kor közötti csecsemők és gyermekek esetében az ingerlékenységet (nagyon gyakori, 11,7%) és a koordinációs zavart (gyakori, 3,3%) gyakrabban jelentették, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban.

Egy kettős-vak, placebo-kontrollos, nem-inferioritás igazolására tervezett, gyermekgyógyászati biztonságossági vizsgálatban a levetiracetám kognitív és neuropszichológiai hatását elemezték 4-16 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő gyermekeknél. Azt állapították meg, hogy a levetiracetám nem különbözött („nem rosszabb, mint” – non-inferior) a placebótól a Leiter-R-féle figyelem és memória, összetett memóriavizsgálat (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) kiindulási pontszámaihoz képest mért változás alapján, a protokoll szerinti populációban.

A viselkedési és emocionális funkcióhoz kapcsolódó eredmények romlást jeleztek a levetiracetám-kezelés alatt álló betegeknél az agresszív viselkedés terén, amelyet validált ellenőrző listával (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) végzett, szabványos és szisztematikus méréssel mutattak ki. Azoknál a betegeknél azonban, akik a levetiracetámot a hosszú távú, nyílt, követéses vizsgálatban is tovább szedték, általában nem tapasztaltak állapotromlást a viselkedési és emocionális funkció terén, nevezetesen, az agresszív viselkedéssel kapcsolatos mérési eredmények nem romlottak a kiindulási eredményekhez képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A Matever túladagolási eseteiben somnolentia, agitatio, agresszivitás, tudatzavar, légzésdepressio és coma fordult elő.

A túladagolás kezelése

Akut túladagoláskor gyomormosás vagy hánytatás végezhető. A levetiracetámnak nincs specifikus antidotuma. A túladagolás kezelése tüneti jellegű, sor kerülhet hemodialízisre is. A művese extrakciós hatékonysága 60%-os a levetiracetám és 74%-os az elsődleges metabolit esetében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX14

A hatóanyag, a levetiracetám egy pirrolidon-származék (az α -etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid S-enantiomerje), kémiai szempontból nem áll rokonságban egyetlen jelenleg forgalomban lévő antiepileptikum hatóanyagával sem.

Hatásmechanizmus

A levetiracetám hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy a levetiracetám nem változtatja meg az alapvető sejtfunciókat és a normális neurotranszmissziót.

In vitro vizsgálatok szerint a levetiracetám oly módon hat az intraneuronális Ca^{2+} -szintekre, hogy részlegesen gátolja az N-típusú Ca^{2+} -áramokat, valamint csökkenti a Ca^{2+} -felszabadulást az intraneuronális raktárakból. Emellett részlegesen gátolja a GABA és a glicin által szabályozott áramokban a cink és a β -carbolinok indukálta csökkenést. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták továbbá, hogy rácsálók agyszövetében a levetiracetám egy specifikus helyhez kötődik. Ez a kötőhely a synapticus vesicularis protein 2A, amely ismereteink szerint szerepet játszik a vesicula fúzióban és a neurotransmitter exocitózisban. A levetiracetámnak és analógjainak a synapticus vesicularis protein 2A-hoz történő kötődési affinitási sorrendje korrelációt mutat az epilepszia egér audiogén modelljében tapasztalható gőrcsgátló hatékonyságukkal. E megfigyelés alapján úgy tűnik, hogy a levetiracetám és a synapticus vesicularis protein 2A közötti kölcsönhatás szerepet játszik a gyógyszer antiepileptikus hatásmechanizmusában.

Farmakodinámiás hatások

Állatkísérletes modelleken a levetiracetám a parciális és elsődlegesen generalizált görcsrohamok széles tartományában gátolja meg a görcsök fellépését anélkül, hogy prokonvulzív hatást fejtene ki. Elsődleges metabolitja inaktív. Embernél az epilepszia parciális és generalizált formáiban egyaránt (epileptiform kisüléseknél, illetve fotoparoxizmális válaszreakcióban) igazolódott a levetiracetám farmakológiai profilja alapján várható széles hatásspektrum.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Kiegészítő kezelés epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők gyermekek és 1 hónaposnál idősebb csecsemők- másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére:

Felnőttekben a napi 1000 mg-os, 2000 mg-os illetve 3000 mg-os, két egyenlő részre elosztott adagban alkalmazott levetiracetám hatásosságát mutatták ki 3 kettős-vak, placebo-kontrollos, legfeljebb 18-hetes kezelési időtartamú vizsgálatban. Egy összesített adatokon végzett elemzés szerint azon betegek százalékos aránya, akiknél az alapértékhez képest 50%-kal vagy nagyobb mértékben csökkent a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága stabil dózis mellett (12/14 hétig) 27,7%, 31,6% illetve 41,3% volt a sorrendben 1000, 2000 illetve 3000 mg levetiracetámmal kezelt betegeknél, a placebóval kezelt betegek esetében pedig ez az érték 12,6% volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati betegeknél (4-16 éves) a levetiracetám hatásosságát állapították meg egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 14-hetes terápiás időtartamú vizsgálatban, amelybe 198 beteget vontak be. Ebben a vizsgálatban a betegek napi 60 mg/ttkg-os fix dózisban kapták a levetiracetámot (napi kétszeri adagolásban).

A levetiracetámmal kezelt betegek 44,6%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 19,6%-ánál csökkent a kiindulási értékhez képest legalább 50%-kal a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 11,4%-a legalább 6 hónapig, 7,2%-uk pedig legalább 1 évig rohammentes volt.

Gyermekgyógyászati betegeknél (1 hónapos és 4 évesnél fiatalabb) a levetiracetám hatásosságát egy kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték, amelybe 116 beteget vontak be, akiket 5 napig kezeltek. Ebben a vizsgálatban a betegeknek naponta 20 mg/ttkg, 25 mg/ttkg, 40 mg/ttkg vagy 50 mg/ttkg belsőleges oldatot írtak fel a kor szerinti titrációs sémának megfelelően. A vizsgálatban a 20 mg/ttkg/nap dózist 40 mg/ttkg/nap adagra emelték az 1 hónapos és a 6 hónapos kort még be nem töltött csecsemőknél, illetve 25 mg/ttkg/nap dóziszról 50 mg/ttkg/nap adagra a 6 hónaposnál idősebb csecsemők és 4 évesnél fiatalabb gyermekek esetén. A teljes napi adagot napi kétszeri dózissal osztva kapták.

A hatásosság elsődleges fokmérője a válaszarány volt (a betegek azon százaléka, akiknél a kiinduláshoz képest 50%-nál nagyobb arányban csökkent a napi átlagos parciális görcsrohamok előfordulási gyakorisága), amit egy 48-órás video-EEG-t használó „vak”, központi leolvasó értékelt. A hatásossági analízisbe 109, olyan beteget vontak be, akik mind a vizsgálat megkezdésekor, mind az értékelési periódusok alatt legalább 24 órán keresztül video-EEG megfigyelés alatt álltak. A levetiracetámmal kezelt betegek 43,6%-a, illetve a placebót szedők 19,6%-a volt kezelésre reagálónak tekinthető. Az eredmények minden korcsoportban konzisztensek. Folyamatos, hosszú távú kezelés mellett a betegek 8,6%-a volt legalább 6 hónapig és 7,8%-uk volt legalább 1 évig rohammentes. 35, parciális görcsrohamokban szenvedő, 1 évesnél fiatalabb csecsemőt kezeltek placebokontrollos klinikai vizsgálatokban, akik közül csak 13 volt 6 hónaposnál fiatalabb.

Monoterápia újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére

A monoterápiában alkalmazott levetiracetám hatásosságát egy kettős-vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepinnel történő „non-inferiority” összehasonlításban állapították meg, 576 újonnan vagy nemrégiben diagnosztizált epilepsziában szenvedő 16 éves vagy idősebb betegben. Valamennyi beteg vagy nem-provokált parciális görcsrohamokban vagy csak generalizált tónusos-klónusos görcsrohamokban szenvedett. A betegeket napi 400 – 1200 mg karbamazepin CR-re vagy 1000 – 3000 mg levetiracetámra randomizálták, a kezelés időtartama pedig - a válaszreakciótól függően - legfeljebb 121 hét volt. Hathónapos rohammentességet értek el a levetiracetámmal kezelt betegek 73,0%-a és a karbamazepin CR-rel kezelt betegek 72,8%-a esetében, a korrigált abszolút különbség a kezeléseik között 0,2% volt (95%-os CI: -7,8 8,2). A betegek több mint a fele maradt rohammentes 12 hónapon keresztül (56% a levetiracetámmal, illetve 58,5% a karbamazepin CR-rel kezelt betegek esetében).

Egy, a klinikai gyakorlatot tükröző vizsgálatban az egyidejűleg adott egyéb antiepileptikum(ka)t el lehetett vonni korlátozott számú, az kiegészítő levetiracetám-kezelésre reagáló beteg esetében (69 felnőtt beteg közül 36-nál).

Kiegészítő kezelés juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére

A levetiracetám hatásosságát bizonyították egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 16-hetes vizsgálatban, 12 éves vagy idősebb, különböző szindrómák formájában fellépő myoclonusos görcsrohamokkal járó idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő betegeknél. A betegek többsége juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedett.

Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa napi 3000 mg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 58,3%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 23,3%-ánál csökkent hetenként legalább 50%-kal azon napok száma, amelyeken myoclonusos görcsrohamok léptek fel. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 28,6%-a legalább 6 hónapig, 21,0%-uk pedig legalább 1 évig volt myoclonusos görcsrohamoktól mentes.

Kiegészítő kezelés idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére

A levetiracetám hatásosságát állapították meg egy olyan kettős-vak, placebo-kontrollos, 24-hetes vizsgálatban, amelybe különböző szindrómák (juvenilis myoclonusos epilepszia, juvenilis absence epilepszia, gyermekkori absence epilepszia, illetve ébredési grand mal görcsrohamokkal járó epilepszia) formájában fellépő primer generalizált tónusos-clonusos (PGTC) görcsrohamokkal járó idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőtteket, serdülőket és – korlátozott számban – gyermekeket vontak be. Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa felnőtteknél és serdülőknél napi 3000 mg, gyermekeknél pedig napi 60 mg/ttkg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 72,2%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 45,2%-ánál csökkent legalább 50%-kal a PGTC görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 47,4%-a legalább 6 hónapig, 31,5%-uk pedig legalább 1 évig mentes volt a tónusos-clonusos görcsrohamoktól.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A levetiracetám igen jól oldódó és permeábilis vegyület. Farmakokinetikai profilja lineáris, alacsony egyéni belüli és egyének közötti variabilitással. Ismételt alkalmazás esetén nem változik a szer clearance-e. A kinetikai mutatók nemre, rasszra és a cirkadián ritmusra vonatkozóan sem mutatnak lényeges különbséget. A Matever farmakokinetikai jellemzői hasonlóak egészséges önkéntesek és epilepsziában szenvedő betegek esetében.

A szer teljes és lineáris felszívódása következtében a plazmaszintek előre megjósolhatók a levetiracetám mg/testtömegkg-ban kifejezett orális dózisa alapján. Emiatt nincs szükség a levetiracetám plazmaszintjének monitorozására.

Szignifikáns korrelációt mutattak ki a nyálban és a plazmában mérhető koncentrációk között felnőtteknél és gyermekeknél (a nyál/plazma koncentráció aránya 1 és 1,7 között változott a tablettá esetében, valamint az adagolás után 4 órával a belsőleges oldat esetében).

Felnőttek és serdülők

Felszívódás

Orális alkalmazást követően a levetiracetám gyorsan felszívódik. Abszolút biológiai felhasznál-hatósága (bioavailability) közel 100%.

A plazma csúskoncentrációt (C_{max}) az adagolást követően 1,3 óra múlva éri el. Az egyensúlyi (steady-state) állapot napi kétszeri adagolás esetében 2 nap múlva áll be.

A plazma csúskoncentráció (C_{max}) értéke egyetlen 1 000 mg-os dózis alkalmazását követően 31, napi 2 x 1 000 mg-os ismételt adagolás esetén pedig 43 $\mu\text{g/ml}$.

A felszívódás mértékét sem az alkalmazott dózis, sem a táplálék nem befolyásolja.

Eloszlás

Ember esetében nem állnak rendelkezésre a szer szöveti eloszlására vonatkozó adatok.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja nem kötődik jelentős mértékben a plazmafehérjékhez (<10%). A levetiracetám megoszlási térfogata körülbelül 0,5-0,7 l/kg, tehát a test teljes víztérfogatához igen közeli érték.

Biotranszformáció

Az emberi szervezetben a levetiracetám metabolizmusa nem jelentős mértékű. A metabolizmus legfőbb (a dózis 24%-át érintő) útja az acetamid csoport enzimatisz hidrolízise. Az elsődleges metabolit, az ucb L057 képződésében nem játszanak szerepet a máj citokróm P₄₅₀ izoenzimjei. Az acetamid csoport hidrolízise számos szövetben mérhető, többek között a vérésejtekbén is. Az ucb L057 metabolit farmakológiailag inaktív.

Két jelentéktelen metabolitot is azonosítottak. Egyikük (a dózis 1,6%-a) a pirrolidon gyűrű hidroxilációja, másikuk (a dózis 0,9%-a) pedig a pirrolidon gyűrű megnyílása révén keletkezik. Egyéb, eddig még nem azonosított komponensek csak a dózis 0,6%-át teszik ki.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja esetében nem bizonyították *in vivo* körülmények között az enantiomerek egymásba történő kölcsönös átalakulását.

In vitro a levetiracetám és elsődleges metabolitja nem gátolta a főbb humán citokróm P₄₅₀ izoenzimek (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 1A2), a glükuronil transzferáz (UGT1A1 és UGT1A6) és az epoxid-hidroxiláz aktivitását. Ezen kívül *in vitro* a levetiracetám nem befolyásolja a valproinsav glükuronidációját sem.

Emberi májsejt-tenyészetben a levetiracetámnak alig vagy egyáltalán nincs hatása a CYP1A2-re, a SULT1E1-re, illetve az UGT1A1-re. A levetiracetám a CYP2B6 és a CYP3A4 enyhe indukcióját okozta. Az orális fogamzásgátlókra, a digoxinra és a warfarinra vonatkozó *in vitro* adatok és *in vivo* interakciós adatok arra utalnak, hogy nem várható jelentős enzimindukció *in vivo*. Emiatt valószínűtlen, hogy a Matever interakcióba lépne más szerekekkel, illetve fordítva.

Elimináció

Felezési ideje a plazmában 7 ± 1 óra, és ez nem változik sem a dózis, sem az alkalmazás módja, sem pedig az ismételt adagolás függvényében. Az átlagos teljes test clearance 0,96 ml/perc/kg volt.

A kiválasztás döntően a vizelettel történik, ami átlagosan a dózis 95%-át jelenti (körülbelül a dózis 93%-a ürül 48 órán belül). A széklettel csak a dózis 0,3%-a választódik ki.

Ismételt adagolás esetén a vizelettel történő kumulatív kiválasztódás során a levetiracetám 66%-a, illetve az elsődleges metabolit 24%-a ürül ki az első 48 óra alatt.

A levetiracetám és az ucb L057 renalis clearance-értéke 0,6, illetve 4,2 ml/perc/kg, ami arra utal, hogy a levetiracetám glomerularis filtrációval, majd ezt követő tubularis reabszorpcióval ürül, és hogy az elsődleges metabolit kiválasztásában a glomerularis filtráció mellett az aktív tubularis szekréció is szerepet játszik. A levetiracetám kiválasztása korrelációt mutat a kreatinin clearance-szel.

Idősek

Idős betegeknél a felezési idő körülbelül 40%-kal megnő (10-11 órára). Ennek oka a vesefunkció romlása ebben a populációban (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Mind a levetiracetám, mind elsődleges metabolitjának teljes test clearance-e korrelációt mutat a kreatinin-clearance-szel. Ajánlatos tehát a Matever napi fenntartó adagját közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban a kreatinin-clearance alapján módosítani (lásd 4.2 pont).

Anuriás, a veseelégtelenség végstádiumában lévő felnőtt betegeknél a felezési idő körülbelül 25, illetve 3,1 óra volt a dialízisek közötti, illetve a dialízisek alatti periódusokban.

A levetiracetám frakcionált eltávolítása egy típusos, 4-órás dialízis időszak alatt 51% volt.

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban nem észleltek lényeges változást a levetiracetám clearance-ben. A legtöbb, súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél a levetiracetám-clearance több mint 50%-kal csökkent az egyidejűleg fennálló vesekárosodás következtében (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekek (4-12 évesek)

Egyszeri orális (20 mg/ttkg) levetiracetám dózis (6-12 éves) epilepsziás gyermekeknek való adását követően a felezési idő 6 óra volt. A teljes test clearance körülbelül 30%-kal volt magasabb, mint felnőtt epilepsziás betegek esetében.

Ismételt orális adagolást (20-60 mg/ttkg/nap) követően (4-12 éves) epilepsziás gyermekeknél a levetiracetám gyorsan felszívódott. A plazma csúcskoncentrációt 0,5-1,0 órával az adagolást követően mérték. A plazma csúcskoncentrációk és a görbe alatti terület esetében lineáris és a dózissal arányos növekedést figyeltek meg. Az eliminációs felezési idő körülbelül 5 óra volt. A látszólagos teljes test clearance 1,1 ml/perc/ttkg volt.

Csecsemők és gyermekek (1 hónaptól 4 éves korig)

A 100 mg/ml belsőleges oldat egyetlen (20 mg/ttkg) dózisának adását követően (1 hónapos és 4 éves kor közötti) epilepsziás gyermekek esetében a levetiracetám gyorsan felszívódott, és a plazma csúcskoncentrációkat körülbelül 1 órával az adagolás után mérték. A farmakokinetikai eredmények azt mutatták, hogy a felezési idő rövidebb (5,3 óra) volt, mint felnőtteknél (7,2 óra), a látszólagos clearance pedig gyorsabb (1,5 ml/perc/ttkg) volt, mint felnőtteknél (0,96 ml/perc/ttkg).

Az 1 hónapos és 16 éves közötti korú betegekkel lefolytatott populációs farmakokinetikai analízisben a testtömeg jelentős mértékű összefüggést mutatott a látszólagos clearance-szel (a clearance a testtömeg növekedésével együtt nőtt) és a látszólagos eloszlási volumennel. A kor szintén befolyásolta mindkét paramétert. Ez a hatás kifejezett volt a fiatalabb csecsemők esetében, fokozatosan csökkent az életkor növekedésével, majd a körülbelül 4 éves korosztályban elhanyagolható mértékűvé vált.

Mindkét populációs farmakokinetikai analízisben körülbelül 20%-kal emelkedett a levetiracetám látszólagos clearance-e, amikor egy enzimiduktor antiepileptikummal adták együtt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A klinikai vizsgálatokban nem észlelt, de patkányoknál és – kisebb mértékben – egerekben a humán expozíció szintjéhez hasonló mértékű expozíció mellett a klinikai alkalmazás szempontjából is esetleg jelentős májeltéréseket észleltek (a máj súlyának növekedése, centrilobularis hypertrophia, zsíros infiltráció és a májenzimek szérumszintjének emelkedése), melyek adaptív válaszreakciónak felelnek meg.

Patkányoknál legfeljebb 1800 mg/ttkg/nap (a mg/m² vagy expozíció alapján ajánlott maximális humán dózis hatszorosa) dózissal sem a szülőknél, sem az F1 generációnál nem figyeltek meg a hímek vagy nőtények fertilitására vagy szaporodására gyakorolt mellékhatásokat.

Két embryo-foetalis fejlődésvizsgálatot (EFD) végeztek patkányokon 400, 1200 és 3600 mg/ttkg/nap dózissal. 3600 mg/ttkg/nap dózissal a két EFD vizsgálat közül csupán az egyikben fordult elő a csontrendszeri változások/minor anomáliák enyhe emelkedésével járó magzati testtömeg-csökkenés. Nem jelentkezett embrionális mortalitásra gyakorolt hatás és nem emelkedett a malformációk előfordulásának aránya sem. A NOAEL (káros hatás még nem észlelhető-szint, No Observed Adverse Effect Level) 3600 mg/ttkg/nap volt a vemhes nőtény patkányok (a mg/m² alapon számított maximális ajánlott humán dózis, vagyis MRHD 12-szerese,) és 1200 mg/ttkg/nap a magzatok esetében.

Négy embryo-foetalis fejlődésvizsgálatot végeztek nyulakon, 200, 600, 800, 1200 és 1800 mg/ttkg/nap adagok alkalmazásával. Az 1800 mg/ttkg/nap dózissal markáns anyai toxicitást indukált, valamint a magzati testtömeg csökkenését idézte elő, amely nagyobb gyakorisággal fordul elő olyan foetusoknál, amelyeknél cardiovascularis/csontrendszeri anomáliák mutathatók ki. A NOAEL érték <200 mg/ttkg/nap volt az anyaállatoknál és 200 mg/ttkg/nap a magzatoknál (a mg/m² alapon számított MRHD-nak megfelelő érték).

Egy peri- és postnatalis fejlődésvizsgálatot végeztek patkányoknál, a levetiracetám 70, 350 és 1800 mg/ttkg/nap dózisaival. Az elválasztásig az F0 nőtényekre, illetve az F1 utódok túlélésére, fejlődésére valamint növekedésére vonatkozó NOAEL \geq 1800 mg/ttkg/nap volt (a mg/m² alapon számított MRHD 6-szorosának megfelelő érték).

Újszülött és fiatal patkányokon és kutyákon végzett állatkísérletek során nem tapasztaltak mellékhatásokat a standard fejlődési és érési végpontok egyikét tekintve sem, 1800 mg/ttkg/nap dózissal (a mg/m² alapon számított MRHD 6-17-szerese).

Környezeti kockázatbecslés (ERA)

Nem valószínű, hogy a Matever kísérőiratban foglaltak szerinti alkalmazása elfogadhatatlan környezeti hatást eredményezne (lásd a 6.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag

Kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát
Mikrokristályos cellulóz
Kroszpovidon (A típus)
Hidroxi-propilcellulóz (L)

Filmbevonat

Matever 250 mg filmtabletta

A bevonószer (kék) összetevői:
Hipromellóz (E464)
Titán-dioxid (E171)
Talkum
Propilén-glikol (E1520)
Indigókármin alumínium lakk (E132).
Sunset yellow FCF alumínium lakk (E110)
Kinolinsárga alumínium lakk (E104).

Matever 500 mg filmtabletta

A bevonószer (sárga) összetevői:
Hidroxi-propilcellulóz (E463)
Hipromellóz (E464)
Propilén-glikol (E1520)
Kinolinsárga alumínium lakk (E104).
Szorbinsav (E200)
Szorbitán monooleát (E494)
Titán dioxid (E171)
Vanillin.

Matever 750 mg filmtabletta

A bevonószer (narancssárga) összetevői:
Hipromellóz (E464)
Indigókármin alumínium lakk (E132).
Sunset yellow FCF alumínium lakk (E110)
Vörös vas oxid (E172)
Makrogol /PEG 4000
Titán dioxid (E171).

Matever 1000 mg filmtabletta

A bevonószer (fehér) összetevői:
Hipromellóz (E464)
Laktóz monohidrát
Makrogol /PEG 4000
Titán dioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Matever 250 mg filmtabletta

20, 30, 50, 60, 100 filmtablettát tartalmazó alumínium/PVC/PE/PVDC buboréksomagolás, dobozban vagy 200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás)tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Matever 500 mg filmtabletta

10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 filmtablettát tartalmazó alumínium/PVC/PE/PVDC buboréksomagolás, dobozban, vagy200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Matever 750 mg filmtabletta

20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 filmtablettát tartalmazó alumínium/PVC/PE/PVDC buboréksomagolás, dobozban, vagy200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Matever 1000 mg filmtabletta

10, 20, 30, 50, 60, 100 filmtablettát tartalmazó alumínium/PVC/PE/PVDC buboréksomagolás, dobozban, vagy200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Matever 250 mg filmtabletta

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 filmtabletta

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 filmtabletta

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 filmtabletta

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. október 03.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. június 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Matever 100 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg levetiracetám milliliterenként.

Minden egyes 5 ml-es injekciós üveg 500 mg levetiracetámot tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok

3,81 mg nátrium milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta, színtelen, koncentrátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Matever újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti felnőttek és serdülők– másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak monoterápiában történő kezelésére javasolt szer.

A Matever kiegészítő kezelésként javasolt szer

- epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők és 4 éves kor feletti gyermekek – másodlagos generalizációval vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére;
- juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére;
- idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére

A Matever koncentrátum alternatív készítmény olyan betegek számára, akiknél a szájon át történő alkalmazás átmenetileg nem lehetséges.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Matever-terápia intravénásan, illetve szájon át történő alkalmazással egyaránt elkezdhető.

Az intravénásról a szájon át történő alkalmazásra, illetve az oralisról az intravénás alkalmazásra való áttérés közvetlenül, titrálás nélkül végezhető. A teljes napi összdózist és az adagolás gyakoriságát változatlanul kell hagyni..

Parciális görcsrohamok

Az ajánlott adagolás monoterápia (16 éves kor felett) és kiegészítő kezelés esetén megegyezik; az alábbiaknak megfelelően.

Minden indikációra

Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12-től betöltött 18 éves korig) gyermekek és serdülők számára

A javasolt kezdő adag naponta 2 × 500 mg. Ez a dózis a kezelés első napjától kezdve alkalmazható. A lehetséges mellékhatások enyhítésére, a kezelőorvos által végzett értékelés alapján a görcsrohamok csökkenésére alacsonyabb, napi 2 × 250 mg-os kezdő dózis is adható, ami két hét múlva naponta 2 × 500 mg-ra emelhető.

A terápiás válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a napi dózis 2 x 1 500 mg-ig emelhető. Az adagok változtatása 2-4 hetente történhet, napi 2 × 250 mg-os vagy 2 × 500 mg-os emeléssel vagy csökkentéssel.

50 kg-nál kisebb testtömegű (12–betöltött 18 éves) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők és 4 évesnél idősebb gyermekek számára

Az orvosnak a testtömeg, az életkor és a dózis szerint a legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerezést és hatáserősséget kell felírnia. A dózis testtömegben alapuló módosításával kapcsolatban tekintse meg a *Gyermekek és serdülők* c. fejezetet.

A kezelés időtartama

Intravénás levetiracetám alkalmazásával kapcsolatban nincsenek 4 napnál hosszabb időszakra vonatkozó tapasztalatok.

A kezelés leállítása

Amennyiben a levetiracetám alkalmazását meg kell szakítani, ajánlatos azt fokozatosan tenni (például felnőtteknél és 50 kg feletti testtömegű serdülőknél: 2-4 hetente napi 2 x 500 mg-os dóziscsökkentéssel; 6 hónaposnál idősebb csecsemőknél, gyermekeknél és 50 kg-nál kisebb testtömegű serdülőknél: a dózis csökkentése nem lépheti túl a napi 2 x 10 mg/ttkg-ot kéthetente: csecsemőknél [6 hónaposnál fiatalabbaknál]: az adag csökkentése nem haladhatja meg a kéthetente napi 2 x 7 mg/ttkg ütemet).

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 éves és idősebb kor)

Csak a vesekárosodásban szenvedő idős személyek kezelése során szükséges a terápia módosítása (lásd alább, a „Vesekárosodás” című bekezdést).

Vesekárosodás

A napi dózist egyénenként kell megállapítani, a vesefunkció alapján.

Felnőttek esetében a dózist az alábbi táblázatnak megfelelően kell beállítani. A dózistáblázat használatához szükség van a kreatinin clearance (CL_{cr}) becsült értékének ismeretére, ml/perc egységben kifejezve. A CL_{cr} (ml/perc) becslése felnőttek és 50 kg vagy ezt meghaladó testtömegű serdülők számára a következő képlet segítségével történik a szérumban lévő kreatinin (mg/dl) mért értéke alapján:

$$CL_{cr} \text{ (ml/perc)} = \frac{[140 - \text{életkor(évek)}] \times \text{testtömeg (kg)}}{\text{-----}} \quad (\times 0,85 \text{ nőknél})$$

72 x szérum kreatinin (mg/dl)

Ezután a CL_{cr}-értékét a testfelülethez (BSA – body surface area) kell igazítani az alábbiak szerint:

$$CL_{Cr}(\text{ml/perc}/1,73\text{ m}^2) = \frac{CL_{Cr}(\text{ml/perc})}{\text{az egyén testfelülete}(\text{m}^2)} \times 1,73$$

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú, 50 kg-nál nagyobb testtömegű, felnőtt és serdülő betegeknél:

Csoport	Kreatinin clearance (ml/perc/1,73 m ²)	Dózis és gyakoriság
Normális vesefunkció	≥80	naponta 2 x 500-1 500 mg
Enyhe vesekárosodás	50-79	naponta 2 x 500-1 000 mg
Mérsékelt vesekárosodás	30-49	naponta 2 x 250-750 mg
Súlyos vesekárosodás	<30	naponta 2 x 250-500 mg
A vesebetegség végső stádiuma dialízis alatt ⁽¹⁾	-	naponta 1 x 500-1 000 mg ⁽²⁾

⁽¹⁾ A levetiracetám-kezelés első napján 750 mg-os telítő dózis ajánlott.

⁽²⁾ A dialízist követően egy 250-500 mg-os kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél a levetiracetám dózisát a vesefunkció alapján módosítani kell, mivel a levetiracetám clearance-e a vesefunkció függvénye. Ez az ajánlás vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeken végzett vizsgálatokon alapszik.

A ml/perc/1,73 m²-ben mért CL_{cr} fiatal serdülőknél, gyermekeknél és csecsemőknél a szérum kreatinin (mg/dl) meghatározásából számítható ki az alábbi képlet (Schwartz képlet) segítségével.

$$CL_{Cr}(\text{ml/perc}/1,73\text{ m}^2) = \frac{\text{Testmagasság (cm)} \times k_s}{\text{Szérum kreatinin (mg/dl)}}$$

k_s= 0,45 az időre született csecsemőknél 1 éves korig; k_s= 0,55 a 13 évesnél fiatalabb gyermekeknél és a serdülő lányoknál; k_s= 0,7 a fiú serdülőknél

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú gyermekeknél és 50 kg alatti testtömegű serdülő betegeknél:

Csoport	Kreatinin clearance (ml/perc/1,73 m ²)	Dózis és gyakoriság
		Gyermekek 4 éves kortól és 50 kg testtömeg alatti serdülők
Normális	≥80	naponta 2 x 10-30 mg/ttkg (0,10-0,30 ml/ttkg)
Enyhe	50-79	naponta 2 x 10-20 mg/ttkg (0,10-0,20 ml/ttkg)
Közepes	30-49	naponta 2 x 5-15 mg/ttkg (0,05-0,15 ml/ttkg)
Súlyos	<30	naponta 2 x 5-10 mg/ttkg (0,05-0,10 ml/ttkg)
Végstádiumú vesebetegségben szenvető, dialízis kezelésben részesülő betegek	--	naponta 1 x 10-20 mg/ttkg (0,10-0,20 ml/ttkg) ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ A levetiracetám-kezelés első napján 15 mg/ttkg (0,15 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

⁽²⁾ Dialízist követően egy 5-10 mg/ttkg-os (0,05-0,10 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májműködési zavarban nem szükséges a dózis módosítása. Súlyos májkárosodásban a kreatinin clearance a valóságosnál enyhébbnek mutatja a vesekárosodás mértékét. Emiatt 60 ml/perc/1,73 m² alatti kreatinin clearance értékek esetében a napi fenntartó dózis 50%-os csökkentése ajánlott.

Gyermekek és serdülők

Az orvosnak az életkornak, a testtömegnek és a dózishoz legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerezést és hatáserősséget kell felírnia.

Monoterápia

A monoterápiában alkalmazott Matever-kezelés biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 16 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Újonnan diagnosztizált, másodlagos generalizációt mutató vagy nem mutató epilepsziában szenvedő, legalább 50 kg testsúlyú serdülők (16–betöltött 18 évesek), akiknél részleges görcsrohamok jelentkeznek.

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testsúlyú *felnöttekre* (≥ 18 évesek) és a 12 évesnél idősebb *gyermemekre és serdülőkre* (12–betöltött 18 évesek) vonatkozó részt.

Kiegészítő kezelés 4-11 év közötti gyermekek és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12-betöltött 18 éves) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők számára

A kezdő terápiás adag naponta 2 x 10 mg/ttkg.

A klinikai válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a napi dózis 2 x 30 mg/ttkg-ig emelhető. Az adag változtatását kéthetente legfeljebb napi 2 x 10 mg/ttkg csökkentéssel vagy emeléssel lehet végrehajtani. A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni minden indikációnál.

A legalább 50 kg testsúlyú gyermekek adagja megegyezik a felnőttek adagjával minden javallat esetén.

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testsúlyú *felnöttekre* (≥ 18 évesek) és a 12 évesnél idősebb *gyermemekre és serdülőkre* (12–betöltött 18 évesek) vonatkozó részt minden javallat esetén.

Ajánlott adagok gyermekek és serdülők számára:

Testtömeg	Kezdő adag: naponta 2 x 10 mg/ttkg	Maximális adag: naponta 2x 30 mg/ttkg
15 kg ⁽¹⁾	naponta 2 x 150 mg (1,5 ml)	naponta 2 x 450 mg
20 kg ⁽¹⁾	naponta 2 x 200 mg (2 ml)	naponta 2 x 600 mg
25 kg	naponta 2 x 250 mg	naponta 2 x 750 mg
50 kg felett ⁽²⁾	naponta 2 x 500 mg	naponta 2 x 1500 mg

⁽¹⁾ A 25 kg-os vagy annál kisebb testtömegű gyermekeknél a kezelést lehetőleg a Matever 100 mg/ml belsőleges oldattal kell elkezdni.

⁽²⁾ Az 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél alkalmazott adag megegyezik a felnőttekével.

Kiegészítő kezeléscsecsemők és 4 évesnél fiatalabb gyermekek számára

A Matever koncentrátum oldatos infúzióhoz biztonságosságát és hatásosságát 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél még nem bizonyították.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban kerülnek ismertetésre, de adagolásra vonatkozó ajánlások nem adhatók.

Az alkalmazás módja

A Matever koncentrátum csak intravénásan alkalmazható és a javasolt adagot legalább 100 ml-nyi kompatibilis oldószerrel fel kell hígítani, és intravénásan kell beadni, 15 perces intravénás infúzió formájában (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy más pirrolidon származékkal, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél szükséges lehet a levetiracetám dózisának módosítása. Súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknél az alkalmazandó dózis megválasztása előtt ajánlatos a vesefunkció vizsgálata (lásd 4.2 pont).

Akut vesekárosodás

A levetiracetám alkalmazásához nagyon ritkán akut vesekárosodás társult, melynek megjelenési ideje néhány nap és hónap közé esett.

Vérsejtszám

A levetiracetám alkalmazásával összefüggésben általában a kezelés kezdetekor, ritkán a vérsejtszámok csökkenését (neutropenia, agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia és pancytopenia) írták le. Teljes vérkép vizsgálat javasolt azoknál a betegeknél, akik nagyfokú gyengeséget, lázat, visszatérő fertőzéseket, vagy véralvadási zavarokat tapasztalnak (lásd a 4.8 pont).

Öngyilkosság

Antiepileptikus gyógyszerekkel (többek között levetiracetámmal) kezelt betegeknél öngyilkosságot, öngyilkossági kísérletet, öngyilkossági gondolatokat és viselkedést jelentettek. Antiepileptikus gyógyszerek randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatainak metaanalízise az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert.

Ennek következtében a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok és viselkedés jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés jelei lépnének fel.

Rendellenes és agresszív viselkedés

A levetiracetám pszichotikus tüneteket és viselkedési rendellenességeket okozhat, ideértve az ingerlékenységet és az agresszivitást. A levetiracetámmal kezelt betegeket monitorozni kell olyan pszichiátriai tünetek kialakulása tekintetében, amelyek fontos hangulati és/vagy személyiségváltozásra utalnak. Ha ilyen viselkedést észlel, fontolóra kell venni a kezelés módosítását vagy a fokozatos abbahagyását. Ha fontolóra veszi az abbahagyást, kérjük, olvassa el a 4.2 pontot.

A rohamok súlyosbodása

Mint más típusú epilepszia elleni gyógyszerek, a levetiracetám is növelheti ritkán a rohamok gyakoriságát vagy súlyosságát. Ezt a paradox hatást legtöbbször a levetiracetám alkalmazásának kezdetétől vagy a dózis növelésétől számított egy hónapon belül jelentették, és a gyógyszer abbahagyásával vagy a dózis csökkentésével visszafordítható volt. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy az epilepszia súlyosbodása esetén azonnal beszéljenek kezelőorvosukkal.

QT-intervallum meghosszabbodás az EKG-n

A forgalomba hozatal követően ritkán QT-intervallum meghosszabbodást figyeltek meg az EKG-n. A Matevert óvatosan kell alkalmazni QTc-intervallum meghosszabbodásban szenvedő betegeknél, a QTc-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegeknél, vagy olyan betegeknél, akiknél jelentős, ismert szívbetegség vagy elektrolit-zavar áll fenn.

Gyermekek és serdülők

A gyermekekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy a készítmény befolyásolná a növekedést, illetve pubertást. Gyermekeknél a tanulásra, növekedésre, endokrin funkciókra, pubertásra és gyermekvállalásra gyakorolt hosszú távú hatások azonban továbbra is ismeretlenek.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer 57.21 mg) nátriumot tartalmaz egyetlen adagban, amely a WHO által felnőtteknek ajánlott napi legfeljebb 2 g nátrium 2.86%-a.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Antiepileptikus gyógyszerek

Felnőtteken végzett klinikai vizsgálatokból származó premarketing adatok szerint a levetiracetám befolyásolja a vizsgált egyéb antiepileptikus gyógyszerek (fenitoin, karbamazepin, valproinsav, fenobarbitál, lamotrigin, gabapentin és primidon) szérumkoncentrációját, továbbá ezek a gyógyszerek sem befolyásolják a levetiracetám farmakokinetikáját.

A felnőttekhez hasonlóan a 60 mg/ttkg/nap dózisszintig terjedő levetiracetám adagokkal kezelt gyermekeknél sem találtak a gyógyszerkészítmények közötti, klinikailag szignifikáns kölcsönhatásokra utaló bizonyítékot.

Epilesziában szenvedő (4-betöltött 18 éves) gyermekeknél és serdülőknél észlelt farmakokinetikai kölcsönhatások retrospektív elemzése megerősítette, hogy a szájon át adott levetiracetámmal végzett kiegészítő kezelés nem befolyásolja az egyidejűleg adott karbamazepin és valproát egyensúlyi szérumkoncentrációit. Az adatok azonban arra utalnak, hogy az enzimindukciót okozó antiepileptikus gyógyszereket szedő gyermekekben 20%-kal magasabb a levetiracetám clearance-e. Az adag módosítása nem szükséges.

Probenecid

A renalis tubularis szekréciót gátló probenecid (napi 4 x 500 mg-os dózisban) csökkenti a levetiracetám elsődleges metabolitjának renalis clearance-ét, magáét a levetiracetámét azonban nem befolyásolja. Mindazonáltal az említett metabolit koncentrációja alacsony marad.

Metotrexát

Levetiracetám és metotrexát egyidejű alkalmazásakor a metotrexát clearance-ének csökkenését jelentették, aminek következtében a potenciálisan toxikus szintekig emelkedett/tartósan magas metotrexát-koncentrációt mértek a vérben. A vér metotrexát- és levetiracetám-szintjét gondosan monitorozni kell azoknál a betegeknél, akiket ezzel a két gyógyszerrel egyidejűleg kezelnek.

Orális fogamzásgátlók és egyéb farmakokinetikai interakciók

A levetiracetám napi 1 000 mg-os dózisban alkalmazva nem befolyásolta az orális antikoncepciensek (etinilösztadiol és levonorgesztrel) farmakokinetikáját; az endokrin paraméterekben (luteinizáló hormon és progeszteron) sem volt változás. A napi 2 000 mg dózisú levetiracetám nem befolyásolta a digoxin és a warfarin farmakokinetikáját; nem változtatta meg a prothrombin-ídot sem. Digoxinnal,

oralis antikoncepciensekkel, illetve warfarinnal együtt történő alkalmazása nem befolyásolta a levetiracetám farmakokinetikáját.

Alkohol

A levetiracetám és az alkohol kölcsönhatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. A levetiracetám-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni, ha egy nő terhességet tervez. Mint minden antiepileptikus gyógyszer esetében, a levetiracetám alkalmazás hirtelen megszakítása is kerülendő, mert ez áttörésszerű rohamokat eredményezhet, melyek mind az anyára, mind a születendő gyermekre nézve súlyos következményekkel járhatnak. Amikor csak lehetséges, a monoterápiát kell előnyben részesíteni, mivel az egyidejűleg több antiepileptikus gyógyszerrel végzett kezelés, az adott antiepileptikumoktól függően, a veleszületett malformációk magasabb kockázatával járhat a monoterápiához képest.

Terhesség

A forgalomba hozatalt követően gyűjtött nagy mennyiségű adat levetiracetám monoterápiában részesülő terhes nőkről (több mint 1 800, amelyek közül több mint 1 500-nál az expozíció az 1. trimeszter során következett be) nem utal a jelentős veleszületett malformációk kockázatának növekedésére. Csak korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre az intrauterin levetiracetám monoterápiának kitett gyermekek idegrendszeri fejlődéséről. Ugyanakkor, a jelenlegi (körülbelül 100 gyermek bevonásával végzett) epidemiológiai vizsgálatok nem utalnak az idegrendszer fejlődési zavarainak vagy késedelmes fejlődésének megnövekedett kockázatára.

A levetiracetám terhesség alatt akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően megállapították, hogy klinikailag indokolt. Ebben az esetben a legalacsonyabb hatásos dózis ajánlott.

A terhesség alatti élettani változások hatással lehetnek a levetiracetám koncentrációjára. A terhesség ideje alatt a levetiracetám plazmakoncentrációinak csökkenését figyelték meg. Ez a csökkenés a harmadik trimeszterben kifejezettebb (a terhesség előtti kiindulási koncentráció maximum 60%-a). Biztosítani kell a levetiracetámmal kezelt terhes nők megfelelő klinikai kezelését.

Szoptatás

A levetiracetám kiválasztódik az anyatejbe. Emiatt a szoptatás nem ajánlott.

Ha azonban a szoptatás ideje alatt levetiracetám-kezelésre van szükség, a szoptatás fontosságának figyelembe vételével mérlegelni kell a kezelés előny/kockázat arányát, .

Termékenység

Allatkísérletekben nem figyeltek meg termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, emberben a potenciális veszély nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A levetiracetám kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket .

Az egyéni érzékenységben fennálló esetleges különbségek miatt egyes betegek, főként a terápia kezdetén vagy a dózis emelését követően álmoságot vagy egyéb központi idegrendszeri tüneteket észlelhetnek. Emiatt ajánlatos az óvatosság olyan esetekben, amikor a betegeknek gyakorlottságot igénylő feladatokat kell teljesíteniük, például gépjárművezetéskor vagy gépek üzemeltetésekor. A betegek lehetőleg ne vezessenek gépjárművet, illetve ne üzemeltessenek gépeket mindaddig, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeiket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a nasopharingitis, a somnolentia, a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. Az alábbiakban ismertetett mellékhatás profil valamennyi vizsgált indikációban végzett, placebo- kontrollos klinikai vizsgálatok összesített elemzésén alapszik, melyekben összesen 3 416 beteget kezeltek levetiracetámmal. Ezeket az adatokat a levetiracetámmal végzett hasonló, nyílt, kiterjesztéses vizsgálatok, valamint a posztmarketing tapasztalatok egészítik ki. A levetiracetám biztonságossági profilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felöltt és gyermekgyógyászati betegek) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében.

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

Felnőtteken, serdülőkön, gyermekeken és 1 hónaposnál idősebb csecsemőkön végzett klinikai vizsgálatok során és a postmarketing tapasztalatok alapján bejelentett mellékhatások listáját az alábbi táblázat ismerteti, szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti csoportosításban. A mellékhatások felsorolása csökkenő súlyossági sorrendben történik, és az előfordulási gyakoriságuk meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $<1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $<1/1000$) és nagyon ritka ($<1/10\ 000$).

<u>Szervrendszerenkénti csoportosítás MedDRA szerint</u>	<u>Gyakorisági kategória</u>			
	<u>Nagyon gyakori</u>	<u>Gyakori</u>	<u>Nem gyakori</u>	<u>Ritka</u>
<u>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</u>	Nasopharyngitis			Fertőzés
<u>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</u>			Thrombocytopenia, leukopenia	Pancytopenia-neutropenia, agranulocytosis
<u>Immunrendszeri betegségek és tünetek</u>				Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), túlérzékenység (beleértve az angioödémát és az anaphylaxiát)
<u>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</u>		Anorexia	Testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés	Hyponatraemia
<u>Pszichiátriai kórképek</u>		Depressio, ellenséges magatartás/ agresszivitás, szorongás, insomnia, idegesség/ingerlékenység	Öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok, pszichotikus zavar ^c , szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi	Befejezett öngyilkosság, személyiségzavar, gondolkodási zavarok, delirium, a rohamok súlyosbodása

			labilitás/hangulat-ingadozások, izgatottság	
<u>Idegrendszeri betegségek és tünetek</u>	Somnolentia, fejfájás	Convulsio, egyensúlyzavar, szédülés, letargia, tremor	Amnesia, memóriazavar, koordinációs zavar /ataxia, paraesthesia, figyelemzavar	Choreoathetosis ^c , dyskinesia, hyperkinesia, járászavar, encephalopatia, neuroleptikus malignus szindróma*
<u>Szembetegségek és szemészeti tünetek</u>			Diplopia, homályos látás	
<u>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</u>		Vertigo		
<u>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</u>				QT-intervallum megnyúlás az EKG-n
<u>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</u>		Köhögés		
<u>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</u>		Hasi fájdalom, diarrhoea, dyspepsia, hányás, nausea		Pancreatitis
<u>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</u>			A májfunkciós vizsgálatok kóros eredménye	Májelégtelenség, hepatitis
<u>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</u>		Bőrkiütés	Alopecia, ekcéma, pruritus	Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme
<u>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</u>			Izomgyengeség, myalgia	Rhabdomyolysis és a szérum kreatin-foszfokináz szint emelkedése*
<u>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</u>				Akut vesekárosodás
<u>Általános tünetek, az alkalmazás</u>		Asthenia/fáradtság		

<u>helyén fellépő reakciók</u>				
<u>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</u>			Sérülés	

* A gyakoriság jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

Egyes mellékhatások leírása

Nagyobb az anorexia kockázata, ha a levetiracetámot topiramáttal együtt adják. Több alopeciás esetben gyógyulást tapasztaltak a levetiracetám abbahagyásakor. Egyes esetekben csontvelő-szuppressziót észleltek.

Encephalopathiás esetek általában a kezelés elején fordultak elő (néhány naptól néhány hónapig) és a kezelés abbahagyása után reverzibilisek voltak.

Gyermekek és serdülők

Összesen 190, 1 hónapos és 4 éves kor közötti beteget kezeltek levetiracetámmal a placebo-kontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 60 beteg placebo-kontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A 4-16 éves korúak esetében összesen 645 beteget kezeltek levetiracetámmal placebo-kontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 233 beteg placebo-kontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A fenti adatokat mindkét említett gyermekgyógyászati korcsoportban kiegészítik a levetiracetám posztmarketing alkalmazásával nyert tapasztalatok.

Végeztek továbbá egy, a forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatot is 101, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemő bevonásával. Az epilepsziában szenvedő, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében nem állapítottak meg új gyógyszerbiztonsági kockázatot a levetiracetámmal kapcsolatban.

A levetiracetám mellékhatás-profilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőtt és gyermekgyógyászati betegek) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében. A gyermekgyógyászati betegeken végzett placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban nyert gyógyszerbiztonságossági eredmények összhangban voltak a levetiracetám felnőtteknél tapasztalt biztonságossági profiljával, a viselkedési és a pszichiátriai mellékhatások kivételével, amelyek gyermekeknél gyakoribbak voltak, mint felnőtteknél. A 4-16 éves gyermekeknél és serdülőknél a hányás (nagyon gyakori, 11,2%), az izgatottság (gyakori, 3,4%), a hangulatingadozások (gyakori, 2,1%), az érzelmi labilitás (gyakori, 1,7%), az agresszivitás (gyakori, 8,2%), a szokatlan viselkedés (gyakori, 5,6%) és a letargia (gyakori, 3,9%) gyakrabban fordult elő, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban. Az 1 hónapos és 4 éves kor közötti csecsemők és gyermekek esetében az ingerlékenységet (nagyon gyakori, 11,7%) és a koordinációs zavart (gyakori, 3,3%) gyakrabban jelentették, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban.

Egy kettős-vak, placebo-kontrollos, nem-inferioritás igazolására tervezett, gyermekgyógyászati biztonságossági vizsgálatban a levetiracetám kognitív és neuropszichológiai képességekre gyakorolt hatását elemezték 4-16 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő gyermekeknél. Azt állapították meg, hogy a levetiracetám nem különbözött („nem rosszabb, mint” – non-inferior) a placebótól a Leiter-R-féle figyelem és memória, összesített memóriavizsgálat (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) kiindulási pontszámához képest mért változás alapján a protokoll szerinti

populációban. A viselkedési és emocionális funkcióhoz kapcsolódó eredmények romlást jeleztek a levetiracetám-kezelés alatt álló betegeknél az agresszív viselkedés terén, amelyet validált ellenőrző listával (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) végzett, szabványos és szisztematikus méréssel mutattak ki. Azoknál a betegeknél azonban, akik a levetiracetámot a hosszú távú, nyílt, követéses vizsgálatban is tovább szedték, általában nem tapasztaltak állapotromlást a viselkedési és emocionális funkció terén, nevezetesen, az agresszív viselkedéssel kapcsolatos mérési eredmények nem romlottak a kiindulási eredményekhez képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A Matever túladagolási eseteiben somnolentia, agitatio, agresszivitás, tudatzavar, légzésdepressio és coma fordult elő.

A túladagolás kezelése

Akut túladagoláskor gyomormosás vagy hánytatás végezhető. A levetiracetámnak nincs specifikus antidotuma. A túladagolás kezelése tüneti jellegű, sor kerülhet hemodialízisre is. A művese extrakciós hatékonysága 60%-os a levetiracetám és 74%-os az elsődleges metabolit esetében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX14

A hatóanyag, a levetiracetám egy pirrolidon-származék (az α -etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid S-enantiomerje), kémiai szempontból nem áll rokonságban egyetlen jelenleg forgalomban lévő antiepileptikum hatóanyagával sem.

Hatásmechanizmus

A levetiracetám hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy a levetiracetám nem változtatja meg az alapvető sejtfunkciókat és a normális neurotranszmissziót.

In vitro vizsgálatok szerint a levetiracetám oly módon hat az intraneuronális Ca^{2+} -szintekre, hogy részlegesen gátolja az N-típusú Ca^{2+} -áramokat, valamint csökkenti a Ca^{2+} -felszabadulást az intraneuronális raktárakból. Emellett részlegesen gátolja a GABA és a glicin által szabályozott áramokban a cink és a β -carbolinok indukálta csökkenést. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták továbbá, hogy rácsálók agyszövetében a levetiracetám egy specifikus helyhez kötődik. Ez a kötőhely a synapticus vesicularis protein 2A, amely ismereteink szerint szerepet játszik a vesicula fúzióban és a neurotransmitter exocitózisban. A levetiracetámnak és analógjainak a synapticus vesicularis protein 2A-hoz történő kötődési affinitási sorrendje korrelációt mutat az epilepszia egér audiogén modelljében tapasztalható gőrcsgátló hatékonyságukkal. E megfigyelés alapján úgy tűnik, hogy a levetiracetám és a synapticus vesicularis protein 2A közötti kölcsönhatás szerepet játszik a gyógyszer antiepileptikus hatásmechanizmusában.

Farmakodinámiás hatások

Állatkísérletes modelleken a levetiracetám a parciális és elsődlegesen generalizált görcsrohamok széles tartományában gátolja meg a görcsök fellépését anélkül, hogy prokonvulzív hatást fejtene ki. Elsődleges metabolitja inaktív. Embernél az epilepszia parciális és generalizált formáiban egyaránt (epileptiform kisüléseknél, illetve fotoparoxizmális válaszreakcióban) igazolódott a levetiracetám farmakológiai profilja alapján várható széles hatásspektrum.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Kiegészítő kezelés epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők gyermekek és 4 évesnél idősebb gyermekek- másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére:

Felnőttekben a napi 1000 mg-os, 2000 mg-os illetve 3000 mg-os, két egyenlő részre elosztott adagban alkalmazott levetiracetám hatásosságát mutatták ki 3, kettős-vak, placebo-kontrollos, legfeljebb 18-hetes kezelési időtartamú vizsgálatban. Egy összesített adatokon végzett elemzés szerint azon betegek százalékos aránya, akiknél az alapértékhez képest 50%-kal vagy nagyobb mértékben csökkent a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága stabil dózis mellett (12/14 hétig) 27,7%, 31,6% illetve 41,3% volt a sorrendben 1000, 2000 illetve 3000 mg levetiracetámmal kezelt betegeknél, a placebóval kezelt betegek esetében pedig ez az érték 12,6% volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati betegeknél (4-16 éves) a levetiracetám hatásosságát állapították meg egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 14-hetes terápiás időtartamú vizsgálatban, amelybe 198 beteget vontak be. Ebben a vizsgálatban a betegek napi 60 mg/ttkg-os fix dózisban kapták a levetiracetámot (napi kétszeri adagolásban).

A levetiracetámmal kezelt betegek 44,6%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 19,6%-ánál csökkent a kiindulási értékhez képest legalább 50%-kal a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 11,4%-a legalább 6 hónapig, 7,2%-uk pedig legalább 1 évig rohammentes volt.

35, parciális görcsrohamokban szenvedő, 1 évesnél fiatalabb csecsemőt kezeltek placebokontrollos klinikai vizsgálatokban, akik közül csak 13 volt 6 hónapnál fiatalabb.

Monoterápia újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére

A monoterápiában alkalmazott levetiracetám hatásosságát egy kettős-vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepinnel történő „non-inferiority” összehasonlításban állapították meg, 576 újonnan vagy nemrégiben diagnosztizált epilepsziában szenvedő 16 éves vagy idősebb betegben. Valamennyi beteg vagy nem-provokált parciális görcsrohamokban vagy csak generalizált tónusos-klónusos görcsrohamokban szenvedett. A betegeket napi 400 – 1200 mg karbamazepin CR-re vagy 1000 – 3000 mg levetiracetámra randomizálták, a kezelés időtartama pedig - a válaszreakciótól függően - legfeljebb 121 hét volt.

Hathónapos rohammentességet értek el a levetiracetámmal kezelt betegek 73,0%-a és a karbamazepin CR-rel kezelt betegek 72,8%-a esetében, a korrigált abszolút különbség a kezeléseik között 0,2% volt (95%-os CI: -7,8 8,2). A betegek több mint a fele maradt rohammentes 12 hónapon keresztül (56% a levetiracetámmal, illetve 58,5% a karbamazepin CR-rel kezelt betegek esetében).

Egy, a klinikai gyakorlatot tükröző vizsgálatban az egyidejűleg adott egyéb antiepileptikumo(ka)t el lehetett vonni korlátozott számú, az kiegészítő levetiracetám-kezelésre reagáló beteg esetében (69 felnőtt beteg közül 36-nál).

Kiegészítő kezelés juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére

A levetiracetám hatásosságát bizonyították egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 16-hetes vizsgálatban, 12 éves vagy idősebb, különböző szindrómák formájában fellépő myoclonusos görcsrohamokkal járó idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő betegeknél. A betegek többsége juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedett.

Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa napi 3000 mg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 58,3%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 23,3%-ánál csökkent hetenként legalább 50%-kal azon napok száma, amelyeken myoclonusos görcsrohamok léptek fel. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 28,6%-a legalább 6 hónapig, 21,0%-uk pedig legalább 1 évig volt myoclonusos görcsrohamoktól mentes.

Kiegészítő kezelés idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére

A levetiracetám hatásosságát állapították meg egy olyan kettős-vak, placebo-kontrollos, 24-hetes vizsgálatban, amelybe különböző szindrómák (juvenilis myoclonusos epilepszia, juvenilis absence epilepszia, gyermekkori absence epilepszia, illetve ébredési grand mal görcsrohamokkal járó epilepszia) formájában fellépő primer generalizált tónusos-clonusos (PGTC) görcsrohamokkal járó idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőtteket, serdülőket és – korlátozott számban – gyermekeket vontak be. Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa felnőtteknél és serdülőknél napi 3000 mg, gyermekeknél pedig napi 60 mg/ttkg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 72,2%-ánál, illetve a placebóval kezelt 45,2%-ánál csökkent legalább 50%-kal a PGTC görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 47,4%-a legalább 6 hónapig, 31,5%-uk pedig legalább 1 évig mentes volt a tónusos-clonusos görcsrohamoktól.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A farmakokinetikai profilt szájon át történő alkalmazást követően vizsgálták. Egyszeri 1500 mg-os, 100 ml kompatibilis oldószerral hígított és 15 perc alatt intravénás infúzió formájában beadott levetiracetám dózis bioekvivalens 1500 mg, három 500 mg-os tablettá formájában szájon át alkalmazott levetiracetámmal.

100 ml 0,9%-es nátrium-kloridban oldott, maximum 4000 mg-os dózisok 15 perces, valamint 100 ml 0,9%-os nátrium-kloridban oldott, maximum 2500 mg-os dózisok 5 perces intravénás infúzióban történő alkalmazását vizsgálták. A farmakokinetikai és biztonságossági jellemzők nem utaltak semmiféle gyógyszerbiztonsági kockázatra.

A levetiracetám igen jól oldódó és permeábilis vegyület. Farmakokinetikai profilja lineáris, alacsony egyéni belüli és egyének közötti variabilitással. Ismételt alkalmazás esetén nem változik a szer clearance-e. A levetiracetám időtől független farmakokinetikai profilját napi kétszeri adagolásban, 4 napon át intravénás infúzióban adott, 1500 mg beadását követően igazolták. A kinetikai mutatók nemre, rasszra és a cirkadián ritmusra vonatkozóan sem mutatnak lényeges különbséget. A Matever farmakokinetikai jellemzői hasonlóak egészséges önkéntesek és epilepsziában szenvedő betegek esetében.

Felnőttek és serdülők

Eloszlás

A plazma csúcskoncentráció (C_{max}) 17 vizsgálati alany esetében, 1500 mg egyszeri intravénás dózis 15 perces infúzióban történt beadását követően meghatározott értéke $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ volt (számtani átlag \pm standard deviáció).

Ember esetében nem állnak rendelkezésre a szer szöveti eloszlására vonatkozó adatok. Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja nem kötődik jelentős mértékben a plazmafehérjékhez (< 10%). A levetiracetám megoszlási térfogata körülbelül 0,5-0,7 l/kg, tehát a test teljes víztérfogatához igen közeli érték.

Biotranszformáció

Az emberi szervezetben a levetiracetám metabolizmusa nem jelentős mértékű. A metabolizmus legfőbb (a dózis 24%-át érintő) útja az acetamid csoport enzimatisz hidrolízise. Az elsődleges metabolit, az ucb L057 képződésében nem játszanak szerepet a máj citokróm P₄₅₀ izoenzimjei. Az acetamid csoport hidrolízise számos szövetben mérhető, többek között a vérésejtekben is. Az ucb L057 metabolit farmakológiailag inaktív.

Két jelentéktelen metabolitot is azonosítottak. Egyikük (a dózis 1,6%-a) a pirrolidon gyűrű hidroxilációja, másikuk (a dózis 0,9%-a) pedig a pirrolidon gyűrű megnyílása révén keletkezik. Egyéb, eddig még nem azonosított komponensek csak a dózis 0,6%-át teszik ki.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja esetében nem bizonyították *in vivo* körülmények között az enantiomerek egymásba történő kölcsönös átalakulását.

In vitro a levetiracetám és elsődleges metabolitja nem gátolta a főbb humán citokróm P₄₅₀ izoenzimiek (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 1A2), a glükuronil transzferáz (UGT1A1 és UGT1A6) és az epoxid-hidroxiláz aktivitását. Ezen kívül *in vitro* a levetiracetám nem befolyásolja a valproinsav glükuronidációját sem.

Emberi májsejt-tenyészetben a levetiracetámnak alig vagy egyáltalán nincs hatása a CYP1A2-re, a SULT1E1-re, illetve az UGT1A1-re. A levetiracetám a CYP2B6 és a CYP3A4 enyhe indukcióját okozta. Az orális fogamzásgátlókra, a digoxinra és a warfarinra vonatkozó *in vitro* adatok és *in vivo* interakciós adatok arra utalnak, hogy nem várható jelentős enzimindukció *in vivo*. Emiatt valószínűtlen, hogy a Matever interakcióba lépne más szerekekkel, illetve fordítva.

Elimináció

Felezési ideje a plazmában 7 ± 1 óra, és ez nem változik sem a dózis, sem az alkalmazás módja, sem pedig az ismételt adagolás függvényében. Az átlagos teljes test clearance 0,96 ml/perc/kg volt.

A kiválasztás döntően a vizelettel történik, ami átlagosan a dózis 95%-át jelenti (körülbelül a dózis 93%-a ürül 48 órán belül). A széklettel csak a dózis 0,3%-a választódik ki.

Ismételt adagolás esetén a vizelettel történő kumulatív kiválasztódás során a levetiracetám 66%-a, illetve az elsődleges metabolit 24%-a ürül ki az első 48 óra alatt.

A levetiracetám és az ucb L057 renalis clearance-értéke 0,6, illetve 4,2 ml/perc/kg, ami arra utal, hogy a levetiracetám glomerularis filtrációval, majd ezt követő tubularis reabszorpcióval ürül, és hogy az elsődleges metabolit kiválasztásában a glomerularis filtráció mellett az aktív tubularis szekréció is szerepet játszik. A levetiracetám kiválasztása korrelációt mutat a kreatinin clearance-szel.

Idősek

Idős betegeknél a felezési idő körülbelül 40%-kal megnő (10-11 órára). Ennek oka a vesefunkció romlása ebben a populációban (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Mind a levetiracetám, mind elsődleges metabolitjának teljes test clearance-e korrelációt mutat a kreatinin clearance-szel. Ajánlatos tehát a Matever napi fenntartó adagját közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban a kreatinin clearance alapján módosítani (lásd 4.2 pont).

Anuriás, a veseelégtelenség végstádiumában lévő felnőtt betegeknél a felezési idő körülbelül 25, illetve 3,1 óra volt a dialízisek közötti, illetve a dialízisek alatti periódusokban.

A levetiracetám frakcionális eltávolítása egy típusos 4-órás dialízis időszak alatt 51% volt.

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban nem észleltek lényeges változást a levetiracetám clearance-ben. A legtöbb súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél a levetiracetám clearance több, mint 50%-kal csökkent az egyidejűleg fennálló vesekárosodás következtében (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekek (4-12 évesek)

Gyermekeknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat intravénás alkalmazást követően. A levetiracetám farmakokinetikai tulajdonságai, valamint a felnőtteknél intravénás alkalmazást követően és gyermekeknél orális adás után mért farmakokinetikai jellemzők alapján azonban a levetiracetám expozíció (AUC) mértéke várhatóan hasonló lesz 4-12 éves gyermekeknél intravénás és orális alkalmazás esetében.

Egyszeri orális (20 mg/ttkg) levetiracetám dózis (6-12 éves) epilepsziás gyermekeknek való adását követően a felezési idő 6 óra volt. A teljes test clearance körülbelül 30%-kal volt magasabb, mint felnőtt epilepsziás betegek esetében.

Ismételt orális adagolást (20-60 mg/ttkg/nap) követően (4-12 éves) epilepsziás gyermekeknél a levetiracetám gyorsan felszívódott. A plazma csúcskoncentrációt 0,5-1,0 órával az adagolást követően mérték. A plazma csúcskoncentrációk és a görbe alatti terület esetében lineáris és a dózissal arányos növekedést figyeltek meg. Az eliminációs felezési idő körülbelül 5 óra volt. A látszólagos teljes test clearance 1,1 ml/perc/ttkg volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A klinikai vizsgálatokban nem észlelt, de patkányoknál és – kisebb mértékben – egerekben a humán expozíció szintjéhez hasonló mértékű expozíció mellett a klinikai alkalmazás szempontjából is esetleg jelentős májeltéréseket észleltek (a máj súlyának növekedése, centrilobularis hypertrophia, zsíros infiltráció és a májenzimek szérum szintjének emelkedése), melyek adaptív válaszreakciónak felelnek meg.

Patkányoknál legfeljebb 1800 mg/ttkg/nap (a mg/m² vagy expozíció alapján ajánlott maximális humán dózis hatszorosa) dóziséig sem a szülőknél, sem az F1 generációnál nem figyeltek meg a hímek vagy nőstények fertilitására vagy szaporodására gyakorolt mellékhatásokat.

Két embryo-foetalis fejlődésvizsgálatot (EFD) végeztek patkányokon 400, 1200 és 3600 mg/ttkg/nap dózissal. 3600 mg/ttkg/nap dózisonál a két EFD vizsgálat közül csupán az egyikben fordult elő a csontrendszeri változások/minor anomáliák enyhe emelkedésével járó magzati testtömeg-csökkenés. Nem jelentkezett embrionális mortalitásra gyakorolt hatás és nem emelkedett a malformációk előfordulásának aránya sem. A NOAEL (káros hatás még nem észlelhető-szint, No Observed Adverse

Effect Level) 3600 mg/ttkg/nap volt a vemhes nőstény patkányok (a mg/m² alapon számított maximális ajánlott humán dózis, vagyis MRHD 12-szerese,) és 1200 mg/ttkg/nap a magzatok esetében.

Négy embryo-foetalis fejlődésvizsgálatot végeztek nyulakon, 200, 600, 800, 1200 és 1800 mg/ttkg/nap adagok alkalmazásával. Az 1800 mg/ttkg/nap dózisszint markáns anyai toxicitást indukált, valamint a magzati testtömeg csökkenését idézte elő, amely nagyobb gyakorisággal fordul elő olyan foetusoknál, amelyeknél cardiovascularis/csontrendszeri anomáliák mutathatók ki. A NOAEL érték <200 mg/ttkg/nap volt az anyaállatoknál és 200 mg/ttkg/nap a magzatoknál (a mg/m² alapon számított MRHD-nak megfelelő érték).

Egy peri- és postnatalis fejlődésvizsgálatot végeztek patkányoknál, a levetiracetám 70, 350 és 1800 mg/ttkg/nap dózisaival. Az elválasztásig az F0 nőstényekre, illetve az F1 utódok túlélésére, fejlődésére valamint növekedésére vonatkozó NOAEL \geq 1800 mg/ttkg/nap volt (a mg/m² alapon számított MRHD 6-szorosának megfelelő érték).

Újszülött és fiatal patkányokon és kutyákon végzett állatkísérletek során nem tapasztaltak mellékhatásokat a standard fejlődési és érési végpontok egyikét tekintve sem, 1800 mg/ttkg/nap dózisszintig (a mg/m² alapon számított MHRD 6-17-szerese).

Környezeti kockázatbecslés (ERA)

Nem valószínű, hogy a Matever kísérőiratban foglaltak szerinti alkalmazása elfogadhatatlan környezeti hatást eredményezne (lásd a 6.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-acetát-trihidrát
Tömény ecetsav,
Nátrium-klorid,
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt hígítás után azonnal fel kell használni. Amennyiben a felhasználás nem azonnal történik, az alkalmazás közbeni eltarthatóság és a felhasználás előtti tárolási körülmények tekintetében a felhasználót terheli a felelősség, és ez az idő általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2 – 8°C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer hígítást követő tárolási körülményeit lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml-es (I. típusú) injekciós üveg, brómbutil dugóval lezárva és alumínium lepattintható kupakkal ellátva.

Dobozonként 10 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A napi két részre elosztott 500 mg-os, 1000 mg-os, 2000 mg-os, illetve 3000 mg-os napi összdózis eléréséhez szükséges Matever koncentrátum ajánlott elkészítését és alkalmazását lásd az 1. Táblázatban.

1. Táblázat. A Matever koncentrátum elkészítése és alkalmazása

Dózis	Felhasználható térfogat	Oldószer térfogata	Infúzió időtartama	Az alkalmazás gyakorisága	Napi összdózis
250 mg	2,5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg fele)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	500 mg/nap
500 mg	5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	1000 mg/nap
1000 mg	10 ml (két 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	2000 mg/nap
1500 mg	15 ml (három 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	3000 mg/nap

Ez a gyógyszer csak egyszeri alkalommal használható fel, a fel nem használt oldatot minden esetben meg kell semmisíteni.

A Matever koncentrátumot fizikai szempontból kompatibilisnek és kémiaiilag stabilnak találták, amikor az alábbi oldószerekkel összekeverve legalább 24 óráig PVC tasakban tárolták, ellenőrzött szobahőmérsékleten, 15-25 °C-on.

Oldószerek:

- Nátrium-klorid (0,9%-os) injekció
- Ringer-laktát injekció
- Dextróz 5% injekció

Szemcsés anyagot tartalmazó vagy elszíneződött gyógyszert nem szabad felhasználni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/711/030

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. október 03.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. június 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

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

Filmtableta

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okata 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- Kockázatkezelési terv

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

20, 30, 50, 60, 100 filmtabletta dobozban
vagy 200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás)tartalmazó
gyűjtőcsomagolás[**BLUEBOX-szal**]

1. A GYÓGYSZER NEVE

Matever 250 mg filmtabletta
levetiracetám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg levetiracetám filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF alumínium lakkot (E110) tartalmaz. További információért lásd a
betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

20 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
60 filmtabletta
100 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás: 200 filmtabletta (2 darab 100 filmtablettát tartalmazó csomagolás)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Matever 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

100 tablettát tartalmazó közbűlső csomagolás 200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolás) [BLUEBOX NÉLKÜL]

1. A GYÓGYSZER NEVE

Matever 250 mg filmtabletta
levetiracetám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg levetiracetám filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCFalumínium lakkot (E110) tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 filmtabletta.
Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/711/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE IRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Matever 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD
18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMALISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**
Alumínium/PVC/PE/PVDC buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Matever 250 mg filmtabletta
levetiracetám

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pharmathen S.A.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 filmtabletta dobozban
vagy 200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolás)
[BLUEBOX-SZAL EGYÜTT]

1. A GYÓGYSZER NEVE

Matever 500 mg filmtabletta
levetiracetám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg levetiracetám filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
20 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
60 filmtabletta
100 filmtabletta
120 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 200 filmtabletta (2 darab 100 filmtablettát tartalmazó csomagolás)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Matever 500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

100 tablettát tartalmazó közbülső csomagolás 200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolás) [BLUEBOX NÉLKÜL]

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Matever 500 mg filmtabletta
levetiracetám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg levetiracetám filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 filmtabletta.
Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/711/014

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT ADATOK

Matever 500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMALISAN
FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

Alumínium/ PVC/PE/PVDCbuboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Matever 500 mg filmtabletta
levetiracetám

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pharmathen S.A.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 filmtabletta dobozban
vagy 200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolás)
[BLUEBOX-SZAL EGYÜTT]

1. A GYÓGYSZER NEVE

Matever 750 mg filmtabletta
levetiracetám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

750 mg levetiracetám filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF alumínium lakkot (E110) tartalmaz. További információért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA, KISZERELÉSI EGYSÉGEK

20 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
60 filmtabletta
80 filmtabletta
100 filmtabletta
120 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás: 200 filmtabletta (2 darab 100 filmtablettát tartalmazó csomagolás)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Matever 750 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

100 tablettát tartalmazó közbülső csomagolás 200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolás) [BLUEBOX NÉLKÜL]

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Matever 750 mg filmtabletta
levetiracetám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

750 mg levetiracetám filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF alumínium lakkot (E110) tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/711/022

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉG

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Matever 750 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMALISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Alumínium/ PVC/PE/PVDCbuboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Matever 750 mg filmtabletta
levetiracetám

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pharmathen S.A.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYEB INFORMACIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10, 20, 30, 50, 60, 100 filmtabletta dobozban
vagy 200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás)tartalmazó
gyűjtőcsomagolás[**BLUEBOX-SZAL EGYÜTT**]

1. A GYÓGYSZER NEVE

Matever 1000 mg filmtabletta
levetiracetám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1000 mg levetiracetám filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
20 filmtabletta
30 filmtabletta
50 filmtabletta
60 filmtabletta
100 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás: 200 filmtabletta (2 darab 100 filmtablettát tartalmazó csomagolás)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Matever 1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

100 tablettát tartalmazó közbülső csomagolás 200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolás) [BLUEBOX NÉLKÜL]

1. A GYÓGYSZER NEVE

Matever 1000 mg filmtabletta
levetiracetám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1000 mg levetiracetám filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 filmtabletta.
Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/711/029

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉG

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Matever 1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMALISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Alumínium/ PVC/PE/PVDCbuboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Matever 1000 mg filmtabletta
levetiracetám

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pharmathen S.A.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 injekciós üveget tartalmazó doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Matever 100 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
levetiracetám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 500 mg/5 ml levetiracetámot tartalmaz.
100 mg levetiracetám milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: tömény ecetsav, injekcióhoz való víz, nátrium-acetát-trihidrát, nátrium-klorid.
További információért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

500 mg/5 ml

10 injekciós üveg koncentrátum oldatos infúzióhoz.

5. AZ ALKALMAZASSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Hígítás után azonnal felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A feloldást megelőző tárolásra vonatkozóan nincsenek különleges óvintézkedések. Hígítás után az infúziós oldat 24 órán át stabil 2°C - 8°C között (hűtőszekrényben).

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/711/030

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉG

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Matever 100 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ - 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

5 ml-es injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Matever 100 mg/ml steril koncentrátum
levetiracetám
iv

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Hígítás után azonnal felhasználandó.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE MEGADVA

500 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: információk a betegszámára

Matever 250 mg filmtabletta
Matever 500 mg filmtabletta
Matever 750 mg filmtabletta
Matever 1000 mg filmtabletta

levetiracetám

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át akéztítményt másoknak átadni nem szabad, mert számukra ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Matever és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Matever alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Matever-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Matever-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Matever és milyen betegségek esetén alkalmazható

A levetiracetám egy ún. antiepileptikum, (azaz epilepsziában fellépő görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer).

A Matever:

- felnőtteknél és 16 éves kor feletti serdülőknél önmagában alkalmazható újonnan megállapított epilepsziában, az epilepszia egy bizonyos formájának kezelésére. Az epilepszia olyan betegség, amelyben a betegeknek ismétlődő görcsei (görcsrohamai) vannak. A levetiracetámot az epilepszia azon formájának kezelésére alkalmazzák, amelyben a görcsök kezdetben csak az agy egyik oldalát érintik, később azonban nagyobb területekre terjedhetnek ki az agy mindkét oldalán (másodlagos generalizációval vagy anélkül jelentkező részleges (parciális) görcsrohamok). A levetiracetámot kezelőorvosa rendelte Önnek, a görcsrohamok számának csökkentése céljából.
- más epilepszia elleni gyógyszerek mellett alkalmazható az alábbiak kezelésére:
 - generalizációval vagy anélkül jelentkező, ún. parciális görcsrohamok felnőtteknél, serdülőknél, gyermekeknél és csecsemőknél 1 hónapos kortól;
 - mioklonos görcsrohamok (egy izom vagy egy izomcsoport rövid, sokszerű rángásai) juvenilis mioklonos epilepsziában szenvedő felnőtteknél és 12 éves kor feletti serdülőknél;
 - ún. primer generalizált tónusos-klónusos görcsrohamok (nagyobb görcsrohamok, beleértve az eszméletvesztést is) idiopátiás, generalizált epilepsziában szenvedő felnőtteknél és 12 éves kor feletti serdülőknél (az epilepszia genetikai eredetűnek tartott típusában).

2. Tudnivalók a Matever alkalmazása előtt

Ne szedje a Matever-t

- ha allergiás a levetiracetámra, pirrolidon-származékokra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Matever alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- ha vesebetegségben szenved, kövesse orvosa utasításait. Kezelőorvosa eldöntheti, szükséges-e a gyógyszer adagjának módosítása.
- ha a gyermek növekedésének lassulását vagy váratlan, serdülésre utaló jelek kialakulását észleli, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
- epilepszia elleni gyógyszerekkel, például Matever-val kezelt egyéneknél kis számban önkárosító és öngyilkossági gondolatok fordultak elő. Ha bármilyen, depressziós hangulatra utaló tünet és/vagy öngyilkossági gondolata jelentkezne, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
- Ha családi vagy saját kórtörténetében (elektrokardiogrammon/EKG-n látható) szívritmuszavar szerepel, vagy ha olyan betegsége van, és/vagy olyan kezelést kap, ami(k) hajlamosítanak a szabálytalan szívverésre vagy sóháztartás zavarra.

Mondja el orvosának vagy gyógyszerészének, ha a következő mellékhatások bármelyike súlyossá válik vagy néhány napnál hosszabb ideig tart:

- Rendellenes gondolatok, ingerlékenység vagy a szokásosnál agresszívebb reakciók, vagy ha Ön vagy családja és barátai jelentős hangulat- vagy viselkedésváltozásokat észlelnek.
- Az epilepszia súlyosbodása
A rohamai ritkán súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő, elsősorban a kezelés megkezdését vagy az adag növelését követő első hónapban. Ha a Matever szedése közben ezen új tünetek bármelyikét tapasztalja, forduljon orvoshoz, amilyen gyorsan csak lehetséges.

Gyermekek és serdülők

- A Matever önmagában (monoterápiában) történő alkalmazása nem javallott gyermekek és 16 évesnél fiatalabb serdülők kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Matever

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Ne vegyen be makrogolt (hashajtóként használt gyógyszer) a levetiracetám alkalmazása előtt 1 órával, és azt követően 1 órán belül, mivel ez csökkentheti a hatását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A levetiracetám terhesség alatt kizárólag akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően kezelőorvosa azt szükségesnek ítélte.

Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy azt megbeszélné kezelőorvosával.

A szülési rendellenességek kockázata az Ön magzatánál nem zárható ki teljesen.

A Matever-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Matever hátrányosan befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez, illetve gépek kezeléséhez szükséges képességeit, mivel hatására álmos lehet. Ez gyakrabban fordulhat elő a kezelés elején, valamint az adag emelése után. Önnek mindaddig nem szabad gépjárművet vezetnie, illetve gépeket üzemeltetnie, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

A Matever 250 mg, 750 mg tablettá Sunset sárgát FCF (E110) tartalmaz.

A Sunset sárga FCF (E110) színezőanyag allergiás reakciót válthat ki.

A Matever tablettá többi hatáserőssége nem tartalmazza ezt az összetevőt.

A Matever 1000 mg laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (pl. tejcukor) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Matever-t?

A gyógyszert mindig a orvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Annyi tablettát vegyen be, amennyit orvosa előírt.

A Matever-t naponta kétszer kell szedni, egyszer reggel, egyszer pedig este, mindig nagyjából ugyanabban az időben.

Kiegészítő kezelés és monoterápia (16 éves kortól)

- **Felnőttek és (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12-től—betöltött 18 éves korig) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők számára:**
Az ajánlott adag: naponta 1 000 mg és 3 000 mg között van.
Amikor először kezdi szedni a Matever-t, orvosa egy **alacsonyabb adagot** ír elő az első 2 hétben, mielőtt a legalacsonyabb napi dózis.
Például: ha az Ön tervezett napi adagja 1 000 mg, akkor az Ön csökkentett kezdő adagja 1 db 250 mg-os tablettát vehet be reggel és 1 db 250 mg-os tablettát este, és 2 hét alatt fokozatosan emelve éri el majd a napi 1 000 mg-os adagot.
- **50 kg-os vagy annál kisebb testtömegű (12—betöltött 18 éves korig) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők számára:**
Kezelőorvosa az életkornak, testtömegnek és a dózisonak legmegfelelőbb Matever gyógyszerformát fogja felírni.
- **Adagok (1-23 hónapos) csecsemők, és 50 kg-nál kisebb testtömegű (2-11 éves) gyermekek számára:**
Kezelőorvosa az életkornak, testtömegnek és a dózisonak legmegfelelőbb Matever gyógyszerformát fogja felírni.

Csecsemők és 6 évesnél fiatalabb gyermekek és 50 kg-nál kisebb testtömegű (6-18 éveskorú) gyermekek és serdülők számára, valamint abban az esetben, ha tablettákkal nem biztosítható a pontos adagolás, a Levetiracetam 100 mg/ml belsőleges oldat a legmegfelelőbb készítmény.

Az alkalmazás módja

Elegendő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) nyelje le a Matever tablettákat.

A Matever-t beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül. A szájon át történő alkalmazást követően a levetiracetám keserű ízt érezheti.

A kezelés időtartama:

- A Matever alkalmazása hosszútávú kezelést jelent. Mindaddig folytatnia kell a Matever-kezelést, ameddig kezelőorvosa ezt előírja Önnek.
- Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogykezelő orvosa ezt tanácsolná Önnek, mivel ez súlyosbíthatja görcsrohamait.

Ha az előírtnál több Matever-t vett be

A Matever túladagolásának lehetséges mellékhatásai az álmoság, izgatottság, agresszivitás, csökkent éberségiszint, nehézlégzés és kóma.

Keresse fel kezelőorvosát, ha az előírtnál több tablettát vett be. Kezelőorvosa a túladagolás elleni lehető legjobb kezelési módot fogja alkalmazni Önnél.

Ha elfelejtette bevenni a Matever-t

Keresse fel kezelőorvosát, ha elfelejtett bevenni egy vagy több adagot.

Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Matever szedését

A kezelés abbahagyása esetén a Matever adagját fokozatosan kell csökkenteni, a rohamok gyakoribbá válásának elkerülése érdekében.

Amennyiben kezelőorvosa úgy dönt, hogy Önnek abba kell hagynia a Matever-kezelést, tájékoztatni fogja Önt a Matever adagjának fokozatos csökkentéséről.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, azonban nemmindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát, amennyiben a következőket tapasztalja:

- gyengeség, kábultság vagy szédülés, vagy légzési nehézsége van, mivel ezek súlyos allergiás (anafilaxiás) reakció tünetei lehetnek
- az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata (Quincke-ödema)
- influenzaszerű tünetek és kiütés az arcon, amelyet magas lázzal járó kiterjedt bőrkiütés, a vérvizsgálatok során kimutatható emelkedett májenzim értékek és az egyik fehérvérsejt fajta számának emelkedése (eozinofília) és nyirokcsomó-megnagyobbodás követ (eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció [DRESS szindróma])
- olyan tünetek, mint például a vizelet mennyiségének csökkenése, fáradtság, hányinger, hányás, zavartság és a lábszár, a boka vagy a láb duzzanata, mivel ezek a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenésének tünetei lehetnek
- bőrkiütés, amely hólyag lehet és kis céltáblára hasonlít (közepén sötét folt, melyet halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*)
- kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens-Johnson szindróma*)
- a kiütés egy súlyosabb formája, amely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*).
- súlyos mentális változások jelei vagy ha valaki a környezetében zavartság, aluszékonyság (álmoság), amnézia (emlékezetkiesés), memóriazavar (feledékenység), szokatlan viselkedés tüneteit vagy más idegrendszeri tüneteket észlel Önnél, beleértve az akaratlan vagy irányíthatatlan mozgást is. Ezek agykárosodás (enkefalopátia) tünetei lehetnek.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az orr-garatgyulladás, az aluszékonyság (szomnolencia), a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. A kezelés elején vagy az adagok emelésekor az álmoság, a kimerültség és a szédülés gyakrabban jelentkezhet. Ezeknek a tüneteknek azonban az idő múlásával enyhülniük kell.

Nagyon gyakori (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet):

- orr- garatgyulladás;
- aluszékonyság (szomnolencia), fejfájás.

Gyakori (100 beteg közül 1-10 beteget érinthet):

- étvágytalanság (anorexia);
- depresszió, ellenséges vagy agresszív viselkedés, szorongás, álmatlanság, idegesség vagy ingerlékenység;
- görcsök, egyensúlyzavar, szédülés, letargia (energia és lelkesedés hiánya), akaratlan remegés (tremor);
- forgó jellegű szédülés (vertigo);
- köhögés;
- hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, hányás, hányinger;
- bőrkiütés;
- gyengeség (aszténia)/fáradtság.

Nem gyakori (1000 beteg közül 1-10 beteget érinthet):

- a vörösvértestek számának csökkenése, a fehérvérsejtek számának csökkenése;
- testsúlycsökkenés, testsúlynövekedés;
- öngyilkossági kísérlet és öngyilkossági gondolatok, mentális zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi labilitás/hangulatváltozások, izgatottság;
- emlékezetkiesés (amnézia), memóriazavar (feledékenység), koordinációs zavar/a mozgások ügyetlenebbé válása (ataxia), fonákérzés (bizsergő érzés), figyelemzavar (koncentrációs képtelenség);
- kettőslátás (diplopia), homályos látás;
- a májfunkciós vizsgálatok emelkedett/kóros értékei;
- hajhullás, ekcéma, viszketés;
- izomgyengeség, izomfájdalom;
- sérülés.

Ritka (10 000 beteg közül 1-10 beteget érinthet):

- fertőzés;
- valamennyi véresejt-típus számának csökkenése;
- súlyos allergiás reakciók (DRESS, anafilaxiás reakció [súlyos és fontos allergiás reakció], Quincke-ödéma [az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata]);
- a vér nátriumkoncentrációjának csökkenése
- öngyilkosság, személyiségi zavarok (viselkedési problémák), gondolkodási zavarok (lassú gondolkodás, koncentrációs zavar);
- delirium
- agykárosodás (enkefalopátia) (a tünetek részletes leírásáért ld. a „**Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát...**” című részt)
- a rohamok súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő;
- a fej, a törzs és a végtagok területén jelentkező, akaratától független izomösszehúzódások, a mozgásszabályozás zavara, hiperaktivitás (hiperkinézia);
- az EKG-n kimutatható változás a szívritmusban;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- májelégtelenség, májgyulladás;
- a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenése;
- bőrkiütés, mely hólyagokat képezhet és kis céltábláknak látszik (központi sötét foltok, melyeket halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel (*eritéma multiforme*), kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens-Johnson szindróma*) és egy súlyosabb forma, mely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*). rhabdomyolízis lehetséges tünetei (az izomszövet

lebomlása) ami a szérumban keratin-foszfokináz-szint növekedésével jár együtt. Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegekénél, mint a nem japán betegekénél.

- rhabdomyolízis lehetséges tünetei (az izomszövet lebomlása) ami a szérumban keratin-foszfokináz-szint növekedésével jár együtt. Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegekénél, mint a nem japán betegekénél;
- sántítás vagy járási nehézség;
- a következő tünetek kombinációja: láz, izommerevség, ingadozó vérnyomás és szívritmus, zavartság, megváltozott tudatállapot alacsony tudatszint (a neuroleptikus malignus szindrómának nevezett betegség tünetei lehetnek). Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegekénél, mint a nem japán betegekénél.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Matever-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Matever

A hatóanyaga az úgynevezett levetiracetám.

Egy Matever 250 mg tabletta 250 mg levetiracetámot tartalmaz.

Egy Matever 500 mg tabletta 500 mg levetiracetámot tartalmaz.

Egy Matever 750 mg tabletta 750 mg levetiracetámot tartalmaz.

Egy Matever 1000 mg tabletta 1000 mg levetiracetámot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

Tablettamag: kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon (A típus), hidroxipropilcellulóz (L)

250 mg:

Filmbevonat: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), talkum, propilén-glikol (E1520), színezőanyagok*.

500 mg:

Filmbevonat: hidroxipropilcellulóz (E463), hipromellóz (E464), propilén-glikol (E1520), szorbinsav (E200), szorbitán monooleát (E494), titán-dioxid (E171), vanillin. színezőanyagok*.

750 mg:

Filmbevonat: hipromellóz (E464), vörösvas-oxid (E172), makrogol /PEG 4000 , titán-dioxid (E171), színezőanyagok*.

1000 mg:

Filmbevonat: hipromellóz (E464), laktóz-monohidrát, makrogol /PEG 4000, titán-dioxid (E171).

*Színezőanyagok:

250 mg tabletták: indigókármin, alumínium lakk (E132), sunset yellow FCF alumínium lakk (E110), kinolinsárga alumínium lakk (E104)

500 mg tabletták: kinolinsárga alumínium lakk (E104)

750 mg tabletták: indigókármin alumínium lakk (E132), sunset yellow FCF alumínium lakk (E110),

1000 mg tabletták: (nincs hozzáadott színezőanyag)

Milyen a Matever külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Matever 250 mg: A filmtabletta kék színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán domború.

Matever 500 mg: A filmtabletta sárga színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán domború.

Matever 750 mg: A filmtabletta rózsaszín színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán domború.

Matever 1000 mg: A filmtabletta fehér színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán domború.

Fehér, áttetsző PVC/PE/PVDC alumínium buborékcsomagolókartondobozban.

A Matever tablettákat buborékcsomagolásba csomagolják, majd az alábbiakat tartalmazó kartondobozba helyezik:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 filmtablettát tartalmaz illetve 200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 filmtablettát tartalmaz illetve 200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 filmtablettát tartalmaz illetve 200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 filmtablettát tartalmaz illetve 200 filmtablettát (2 darab 100 tablettás csomagolás) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion Str.

15351 Pallini, Attiki

Görögország

vagy

Pharmathen International S.A.

Industrial Park Sapes,

Rodopi Prefecture, Block No 5,

Rodopi 69300,

Görögország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti (Estonia)

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Alvogen ehf.
Tel: +354 522 2900

Italia

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

Lietuva

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Ailon Pharma Oy
Puh/Tel: +358 407024992

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 253 71056

Sverige

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

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információk az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található: <http://www.ema.europa.eu>

Betegtájékoztató: információk a beteg számára

Matever 100 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz levetiracetám

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz..

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Matever és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Matever alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Matever-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Matever-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Matever és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A levetiracetám egy ún. antiepileptikum, (azaz epilepsziában fellépő görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer).

A Matever:

- felnőtteknél és 16 éves kor feletti serdülőknél önmagában alkalmazható újonnan megállapított epilepsziában, az epilepszia egy bizonyos formájának kezelésére. Az epilepszia olyan betegség, amelyben a betegeknek ismétlődő görcsei (görcsrohamai) vannak. A levetiracetámot az epilepszia azon formájának kezelésére alkalmazzák, amelyben a görcsök kezdetben csak az agy egyik oldalát érintik, később azonban nagyobb területekre terjedhetnek ki az agy mindkét oldalán (másodlagos generalizációval vagy anélkül jelentkező részleges (parciális) görcsrohamok). A levetiracetámot kezelőorvosa rendelte Önnek, a görcsrohamok számának csökkentése céljából.
- más epilepszia elleni gyógyszerek mellett alkalmazható az alábbiak kezelésére:
 - generalizációval vagy a nélkül jelentkező, ún. parciális görcsrohamok felnőtteknél, serdülőknél, gyermekeknél és csecsemőknél 4 éves kortól;
 - mioklonusos görcsrohamok (egy izom vagy egy izomcsoport rövid, sokszerű rángásai) juvenilis mioklonusos epilepsziában szenvedő felnőtteknél és 12 éves kor feletti serdülőknél
 - ún primer generalizált tónusos-klónusos görcsrohamok (nagyobb görcsrohamok, beleértve az eszméletvesztést is) idiopátiás, generalizált epilepsziában szenvedő felnőtteknél és 12 éves kor feletti serdülőknél (az epilepszia genetikai eredetűnek tartott típusában).

A Matever koncentrátum alternatív készítmény olyan betegek számára, akiknél a szájon át történő alkalmazás átmenetileg nem lehetséges.

2. Tudnivalók a Matever alkalmazása előtt

Ne szedje a Matever-t

ha allergiás a levetiracetámra, pirrolidon-származékokra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Matever alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- ha vesebetegségben szenved, kövesse orvosa utasításait. Kezelőorvosa eldöntheti, szükséges-e a gyógyszer adagjának módosítása.
- ha a gyermek növekedésének lassulását vagy váratlan, serdülésre utaló jelek kialakulását észleli, kérjük, forduljon kezelőorvosához..
- epilepszia elleni gyógyszerekkel, például Matever-rel kezelt egyéneknél kis számban önkárosító és öngyilkossági gondolatok fordultak elő. Ha bármilyen, depressziós hangulatra utaló tünet és/vagy öngyilkossági gondolata jelentkezne, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
- Ha családi vagy saját kórtörténetében (elektrokardiogrammon/EKG-n látható) szívritmuszavar szerepel, vagy ha olyan betegsége van, és/vagy olyan kezelést kap, ami(k) hajlamosítanak a szabálytalan szívverésre vagy sóháztartás zavarra.

Mondja el orvosának vagy gyógyszerészének, ha a következő mellékhatások bármelyike súlyossá válik vagy néhány napnál hosszabb ideig tart:

- Rendellenes gondolatok, ingerlékenység vagy a szokásosnál agresszívebb reakciók, vagy ha Ön vagy családja és barátai jelentős hangulat- vagy viselkedésváltozásokat észlelnek.
- Az epilepszia súlyosbodása
A rohamai ritkán súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő, elsősorban a kezelés megkezdését vagy az adag növelését követő első hónapban. Ha a Matever-kezelés közben ezen új tünetek bármelyikét tapasztalja, forduljon orvoshoz, amilyen gyorsan csak lehetséges.

Gyermekek és serdülők

- A Matever önmagában (monoterápiában) történő alkalmazása nem javallott gyermekek és 16 évesnél fiatalabb serdülők kezelésére

Egyéb gyógyszerek és a Matever

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Ne vegyen be makrogolt (hashajtóként használt gyógyszer) a levetiracetám alkalmazása előtt 1 órával, és azt követően 1 órán belül, mivel ez csökkentheti a hatását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A levetiracetám terhesség alatt kizárólag akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően kezelőorvosa azt szükségesnek ítélte.

Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy azt megbeszélné kezelőorvosával.

A születési rendellenességek kockázata az Ön magzatánál nem zárható ki teljesen. A Matever-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Matever hátrányosan befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez, illetve gépek kezeléséhez szükséges képességeit, mivel hatására álmos lehet. Ez gyakrabban fordulhat elő a kezelés elején, valamint az adag emelése után. Önnek mindaddig nem szabad gépjárművet vezetnie, illetve gépeket üzemeltetnie, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

A Matever nátriumot tartalmaz

A Matever koncentrátum egyetlen, maximális adagja 57,21 mg nátriumot tartalmaz (az asztali/főzősó fő összetevője). Ez a felnőttek számára javasolt napi maximális sóbeviteli mennyiség 2.86%-a.

3. Hogyan kell alkalmazni a Matever-t?

A Matever-t intravénás infúzió formájában egy orvos vagy nővér adja be Önnek.

A Matever-t naponta kétszer kell beadni, egyszer reggel, egyszer este, lehetőleg ugyanabban az időben.

Az intravénás készítmény a szájon át történő alkalmazás alternatíváját nyújtja az Ön számára. Bármikor, adagmódosítás nélkül át lehet állni filmtablettáról belsőleges oldatra vagy intravénás gyógyszerformára, illetve fordítva. Az Ön teljes napi összdózisa és az adagolás gyakorisága változatlan marad.

Kiegészítő kezelés és monoterápia (16 éves kortól)

Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12—betöltött 18 éves korig) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők számára:

Az ajánlott adag: naponta 1 000 mg és 3 000 mg között van.

Amikor először kezdi kapni a Matever-t, kezelőorvosa egy **alacsonyabb adagot** ír elő az első 2 hétben, mielőtt a legalacsonyabb napi dózist felírná Önnek.

Adagok (4-11 éves) gyermekek és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12--betöltött 18 éves korig) 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülők számára

Az ajánlott adag: naponta 20 mg/testtömeg-kilogramm és 60 mg/testtömeg-kilogramm között van.

Az alkalmazás módja

A Matever-t intravénásan alkalmazzák. Az ajánlott adagot legalább 100 ml-nyi megfelelő oldószerezrel hígítani kell, és 15 perces infúzióban adják be Önnek. Orvosok és nővérek számára a Matever megfelelő alkalmazására vonatkozó részletesebb utasítás a 6. pontban található.

A kezelés időtartama:

- Jelenleg még nincsenek tapasztalatok az intravénás levetiracetám 4 napnál hosszabb ideig történő alkalmazásával kapcsolatban.

Ha idő előtt abbahagyja a Matever alkalmazását

A kezelés abbahagyása esetén, hasonlóan más antiepileptikus gyógyszerekhez, a Matever adagját fokozatosan kell csökkenteni, a rohamok gyakoribbá válásának elkerülése érdekében. Amennyiben orvosa úgy dönt, hogy hagyja abba a Matever kezelést, ő / ő fogja Önt a fokozatos visszavonását Matever.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát, amennyiben a következőket tapasztalja:

- gyengeség, kábultság vagy szédülés vagy légzési nehézsége van, mivel ezek súlyos allergiás (anafilaxiás) reakció tünetei lehetnek

- az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata (Quincke-ödema)
- influenzaszerű tünetek és kiütés az arcon, amelyet magas lázzal járó kiterjedt bőrkiütés, a vérvizsgálatok során kimutatható emelkedett májenzim értékek és az egyik fehérvérsejt fajta számának emelkedése (eozinofília) és nyirokcsomó-megnagyobbodás követ (eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció [DRESS szindróma])
- olyan tünetek, mint például a vizelet mennyiségének csökkenése, fáradtság, hányinger, hányás, zavartság és a lábszár, a boka vagy a láb duzzanata, mivel ezek a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenésének tünetei lehetnek
- bőrkiütés, amely hólyag lehet és kis céltáblára hasonlít (közepén sötét folt, melyet halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*)
- kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens-Johnson szindróma*)
- a kiütés egy súlyosabb formája, amely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*).
- súlyos mentális változások jelei vagy ha valaki a környezetében zavartság, aluszékonyság (álomosság), amnézia (emlékezetkiesés), memóriazavar (feledékenység), szokatlan viselkedés tüneteit vagy más idegrendszeri tüneteket észlel Önnél, beleértve az akaratlan vagy irányíthatatlan mozgást is. Ezek agykárosodás (enkefalopátia) tünetei lehetnek.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az orr-garatgyulladás, az aluszékonyság (szomnolencia), a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. A kezelés elején vagy az adagok emelésekor az álomosság, a kimerültség és a szédülés gyakrabban jelentkezhet. Ezeknek a tüneteknek azonban az idő múlásával enyhülniük kell.

Nagyon gyakori (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthe):

- orr- garatgyulladás;
- aluszékonyság (szomnolencia), fejfájás.

Gyakori (100 beteg közül 1-10 beteget érinthet):

- étvágytalanság (anorexia);
- depresszió, ellenséges vagy agresszív viselkedés, szorongás, álmatlanság, idegesség vagy ingerlékenység;
- görcsök, egyensúlyzavar, szédülés, letargia (energia és lelkesedés hiánya), akaratlan remegés (tremor);
- forgó jellegű szédülés (vertigo);
- köhögés;
- hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, hányás, hányinger;
- bőrkiütés;
- gyengeség (aszténia)/fáradtság.

Nem gyakori (1000 beteg közül 1-10 beteget érinthet):

- a vörösvértestek számának csökkenése, a fehérvérsejtek számának csökkenése;
- testsúlycsökkenés, testsúlynövekedés;
- öngyilkossági kísérlet és öngyilkossági gondolatok, mentális zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham , érzelmi labilitás/hangulatváltozások, izgatottság;
- emlékezetkiesés (amnézia), memóriazavar (feledékenység), koordinációs zavar/a mozgások ügyetlenebbé válása (ataxia), fonákérzés (bizsergő érzés), figyelemzavar (koncentrációs képtelenség);
- kettőslátás (diplopia), homályos látás;
- a májfunkciós vizsgálatok emelkedett/kóros értékei;
- hajhullás, ekcéma, viszketés;
- izomgyengeség, izomfájdalom;
- sérülés.

Ritka (10 000 beteg közül 1-10 beteget érinthet):

- fertőzés;
- valamennyi véresejt-típus számának csökkenése;
- súlyos túlérzékenységi reakciók (DRESS);
- a vér nátriumkoncentrációjának csökkenése
- öngyilkosság, személyiségi zavarok (viselkedési problémák), gondolkodási zavarok (lassú gondolkodás, koncentrációs zavar);
- delirium;
- agykárosodás (enkefalopátia) (a tünetek részletes leírásáért ld. a „**Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát...**” című részt);
- a rohamok súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő;
- a fej, a törzs és a végtagok területén jelentkező, akarattól független izomösszehúzódnások, a mozgásszabályozás zavara, hiperaktivitás (hiperkinézia);
- az EKG-n kimutatható változás a szívritmusban;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- májelégtelenség, májgyulladás; a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenése;
- bőrkiütés, mely hólyagokat képezhet és kis céltábláknak látszik (központi sötét foltok, melyeket halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel (*eritéma multiforme*), kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens-Johnson szindróma*) és egy súlyosabb forma, mely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*);
- rhabdomiolízis lehetséges tünetei (az izomszövet lebomlása) ami a szérum keratin-foszfokináz-szint növekedésével jár együtt. Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél;
- sántítás vagy járási nehézség;
- a következő tünetek kombinációja: láz, izommerevség, ingadozó vérnyomás és szívritmus, zavartság, megváltozott tudatállapot alacsony tudatszint (a neuroleptikus malignus szindrómának nevezett betegség tünetei lehetnek). Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg-tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.**

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Matever-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Matever

A hatóanyaga az úgynevezett levetiracetám. Az oldat minden millilitere 100 mg levetiracetámot tartalmaz.

Egyéb összetevők: nátrium-acetát-trihidrát, tömény ecetsav, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz.

Milyen a Matever külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Matever koncentrátum oldatos infúzióhoz (Matever koncentrátum) tiszta, színtelen, steril folyadék. A Matever koncentrátum 5 ml-es injekciós üvege 10 injekciós üveget tartalmazó dobozba van csomagolva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.
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
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Onkogen Kft.
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

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

Lenis farmaceutika d.o.o
Tel.: +386 1 235 07 00

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh/Tel: +358 10 4261

Κύπρος

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

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információk az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található: <http://www.ema.europa.eu>

Az alábbi információ kizárólag a szakszemélyzetnek szól.

A Matever megfelelő alkalmazására vonatkozó utasítás a 3. pontban található.

Egy injekciós üveg Matever koncentrátum 500 mg levetiracetámot tartalmaz (5 ml 100 mg/ml-es koncentrátum). A napi két részre elosztott 500 mg-os, 1000 mg-os, 2000 mg-os, illetve 3000 mg-os napi összdózis eléréséhez szükséges Matever koncentrátum ajánlott elkészítését és alkalmazását lásd az 1. Táblázatban.

1. Táblázat. A Matever koncentrátum elkészítése és alkalmazása

Dózis	Felhasználandó térfogat	Oldószer térfogata	Infúzió időtartama	Az alkalmazás gyakorisága	Napi összdózis
250 mg	2,5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg fele)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	500 mg/nap
500 mg	5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	1000 mg/nap
1000 mg	10 ml (két 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	2000 mg/nap
1500 mg	15 ml (három 5 ml-es injekciós üveg)	100 ml	15 perc	Naponta kétszer	3000 mg/nap

Ez a gyógyszer csak egyszeri alkalommal használható fel, a fel nem használt oldatot minden esetben meg kell semmisíteni.

Alkalmazás közbeni eltarthatóság: mikrobiológiai szempontból a készítményt hígítás után azonnal fel kell használni. Amennyiben a felhasználás nem azonnal történik, az alkalmazás közbeni eltarthatóság és a felhasználás előtti tárolási körülmények tekintetében a felhasználót terheli a felelősség, és ez az

idő általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2 – 8°C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

A Matever koncentrátumot fizikai szempontból kompatibilisnek és kémiaailag stabilnak találták, amikor az alábbi oldószerekkel összekeverve legalább 24 óráig PVC tasakban tárolták, ellenőrzött szobahőmérsékleten, 15-25°C-on.

Oldószerek:

- Nátrium-klorid (0,9% -os) injekció
- Ringer-laktát injekció
- Dextróz 5% injekció