

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 250 mg plėvele dengtos tabletės
Matever 500 mg plėvele dengtos tabletės
Matever 750 mg plėvele dengtos tabletės
Matever 1000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Matever 250 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg levetiracetamo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,0025 mg saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio kraplako (E110).

Matever 500 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg levetiracetamo.

Matever 750 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 750 mg levetiracetamo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,08 mg saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio kraplako (E110).

Matever 1000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1000 mg levetiracetamo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3,8 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Matever 250 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlynos, pailgos, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės.

Matever 500 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos, pailgos, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės.

Matever 750 mg plėvele dengtos tabletės

Rožinės, pailgos, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės.

Matever 1000 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos, pailgos, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Matever skiriama monoterapijai gydyti suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų, kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židinių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos.

Matever skiriama kaip papildoma priemonė:

- gydyti epilepsija sergantiems suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir vyresniems kaip 1 mėn. kūdikiams, kuriems yra židinių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos.
- gydant miokloninius traukulius suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus, sergantiems juveniline mioklonine epilepsija.
- gydyti suaugusiųjų ir vaikų nuo 12 metų amžiaus, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Monoterapija 16 metų ir vyresniems asmenims

Rekomenduojama pradinė dozė yra 250 mg du kartus per parą, kuri po dviejų savaičių turi būti didinama iki pradinės terapinės dozės 500 mg du kartus per parą. Vėliau, atsižvelgiant į klinikinį atsaką, dozę galima didinti po 250 mg du kartus per parą kas dvi savaites. Maksimali dozė yra 1500 mg du kartus per parą.

Papildomas gydymas suaugusiesiems (≥ 18 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis

Pradinė terapinė dozė yra 500 mg 2 kartus per parą. Tokią dozę galima pradėti vartoti jau nuo pirmosios gydymo dienos.

Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, paros dozę galima padidinti iki 1500 mg 2 kartus per parą. Dozę didinti ar mažinti galima po 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites.

Nutraukimas

Jei reikia nutraukti levetiracetamo vartojimą, rekomenduojama tai daryti palaipsniui (pvz., suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris didesnis kaip 50 kg: mažinant po 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites; vyresniems kaip 6 mėn. kūdikiams, vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg: dozės negalima mažinti daugiau kaip po 10 mg/kg kūno svorio 2 kartus per parą kas 2 savaites; kūdikiams (jaunesniems kaip 6 mėn.): dozės negalima mažinti daugiau kaip po 7 mg/kg kūno svorio 2 kartus per parą kas 2 savaites).

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama dozę patikslinti (žr. žemiau „Inkstų funkcijos sutrikimas“).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Paros dozę būtina nustatyti individualiai, atsižvelgiant į paciento inkstų funkciją.

Suaugusiesiems skiriama dozė tikslinama, remiantis žemiau pateikta lentele. Norint naudotis šia lentele, reikia apskaičiuoti paciento kreatinino klirensą (KK) ml/min. Suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris 50 kg ar didesnis kreatinino klirensą (ml/min.) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę, nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min.)} = \frac{[140 - \text{amžius (metais)}] \times \text{svoris (kg)}}{72 \times \text{serumo kreatininas (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ moterims})$$

Po to KK koreguojamas pagal kūno paviršiaus plotą (KPP) taip:

$$\text{KK (ml/min./1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{KK (ml/min.)}}{\text{Paciento KPP (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Dozės koregavimas suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems daugiau kaip 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m ²)	Dozė ir dažnis
Normali inkstų funkcija	≥80	Nuo 500 iki 1500 mg du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 500 iki 1000 mg du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 250 iki 750 mg du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	<30	Nuo 250 iki 500 mg du kartus per parą
Galutinė inkstų ligos stadija sergantys pacientai - dializuojami pacientai ⁽¹⁾	-	Nuo 500 iki 1000 mg vieną kartą per parą ⁽²⁾

⁽¹⁾ Pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 750 mg pradinė dozė.

⁽²⁾ Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 250-500 mg.

Vaikams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, levetiracetamo dozę reikia koreguoti įvertinus inkstų funkciją, nes levetiracetamo klirensas susijęs su ja. Ši rekomendacija pagrįsta suaugusiųjų, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, tyrimais.

Jaunesniems paaugliams, vaikams ir kūdikiams kreatinino klirensą (ml/min./1,73 m²) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę (Schwartz formulę), nustačius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min./1,73 m}^2\text{)} = \frac{\bar{U} \text{gis (cm)} \times \text{ks}}{\text{Kreatinino koncentracija serume (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 (kūdikiams iki 1 metų); ks = 0,55 (vaikams, jaunesniems kaip 13 metų ir merginoms paauglėms); ks = 0,7 (vaikinams paaugliams)

Dozės koregavimas kūdikiams, vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m ²)	Dozė ir dažnis ⁽¹⁾	
		1 mėn. ir jaunesni kaip 6 mėn. kūdikiams	6-23 mėn. kūdikiams, vaikai ir paaugliai, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg
Normali inkstų funkcija	≥80	Nuo 7 iki 21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 10 iki 30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 7 iki 14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 3,5 iki 10,5 mg/kg (0,035 - 0,105 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 5 iki 15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	<30	Nuo 3,5 iki 7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) du kartus per parą	Nuo 5 iki 10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) du kartus per parą
Galutinė inkstų ligos stadija sergantys pacientai - dializuojami pacientai	-	Nuo 7 iki 14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) vieną kartą per parą ^{(2) (4)}	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) vieną kartą per parą ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetamo geriamasis tirpalas turi būti vartojamas mažesnėms nei 250 mg dozėms ar dozėms, kurių negalima pasiekti skiriant kelias dozes po 250 mg, kai dozavimo rekomendacijų negalima įgyvendinti skiriant kelias tabletes, taip pat pacientams, negalintiems praryti tablečių.

⁽²⁾ A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) pradinė dozė.

⁽³⁾ A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) pradinė dozė.

⁽⁴⁾ Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, kreatinino klirensas gali nepakankamai atspindėti inkstų funkcijos nepakankamumo laipsnį.

Todėl, kai kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m², kasdienę palaikomąją dozę rekomenduojama sumažinti 50%.

Vaikų populiacija

Gydytojas, įvertinęs amžių, kūno svorį ir dozę, turi paskirti vartoti tinkamiausią farmacinę formą, pakuotės dydį ir stiprumą.

Tabletės netinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų. Šiai populiacijai labiau tinka vartoti geriamasis tirpalas. Be to, tiekiamos esamo stiprumo tabletės netinkamos vartoti vaikų, kurių svoris mažesnis nei 25 kg, pradiniam gydymui, taip pat pacientams, negalintiems praryti tablečių, ir mažesnių nei 250 mg dozių vartojimui. Visais šiais nurodytais atvejais reikia vartoti geriamojo tirpalo.

Monoterapija

Matever saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 16 metų, kaip monoterapinis gydymas, dar nėra nustatytas.
Duomenų nėra.

Papildomas gydymas kūdikiams nuo 6 iki 23 mėn., vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg

Geriamasis tirpalas tinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų.

6 metų ir vyresniems vaikams Matever geriamasis tirpalas turi būti vartojamas mažesnėmis nei 250 mg dozėmis pasiekti ar dozėmis, kurių negalima pasiekti skiriant kelias dozes po 250 mg, kai rekomenduojama dozė negali būti pasiekta vartojant kelias tabletes, taip pat pacientams, negalintiems praryti tablečių.

Turi būti naudojama mažiausia veiksminga dozė. Vaikams ir paaugliams, sveriantiems 25 kg, pradinė dozė turi būti po 250 mg du kartus per parą, o didžiausia dozė – po 750 mg du kartus per parą. Vaikams, kurių kūno svoris 50 kg arba didesnis, dozė tokia pati kaip suaugusiesiems.

Papildomas gydymas kūdikiams nuo 1 mėn. iki <6 mėn.

Geriamasis tirpalas tinka vartoti kūdikiams.

Vartojimo metodas

Plėvele dengtos tabletės turi būti vartojamos per burną, nuryjamos, užsigeriant pakankamu skysčio kiekiu ir jas galima vartoti valgymo metu arba nepriklausomai nuo jo. Pavartojus per burną gali būti jaučiamas kartus levetiracetamo skonis. Paros dozė padalinama į dvi lygias dalis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kitiems pirolidono dariniams, arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų veiklos sutrikimas

Skiriant levetiracetamo pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, dozę gali tekti patikslinti. Prieš parenkant dozę pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos nepakankamumą, rekomenduojama prieš tai įvertinti inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Ūminis inkstų pažeidimas

Levetiracetamo vartojimas labai retais atvejais buvo susijęs su ūminiu inkstų pažeidimu, kurio pasireiškimo laikas nuo kelių dienų iki kelių mėnesių.

Kraujo ląstelių kiekis

Vartojant levetiracetamo, retais atvejais buvo nustatytas sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (neutropenija, agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija ir pancitopenija), paprastai gydymo pradžioje. Pacientams, kuriems yra reikšmingas silpnumas, karščiavimas, pasikartojančios infekcijos ar krešėjimo sutrikimai, patariama nustatyti kraujo ląstelių kiekį (žr. 4.8 skyrių).

Savižudybės

Savižudybių, bandymų nusižudyti ir minčių apie savižudybę buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais (įskaitant ir levetiracetamu). Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat

parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus.

Taigi, pacientai turi būti stebimi dėl depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptusi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

Nenormalus ir agresyvus elgesys

Levetiracetamas gali sukelti psichozinius simptomus ir elgesio anomalijas, įskaitant dirglumą ir agresyvumą. Pacientus, gydomus levetiracetamu, reikia stebėti, ar neatsiranda psichiatrinių požymių, rodančių svarbius nuotaikos ir (arba) asmenybės pokyčius. Pastebėjus tokį elgesį, reikia apsvarstyti galimybę koreguoti arba laipsniškai nutraukti gydymą. Jeigu svarstoma nutraukti gydymą, žr. 4.2 skyrių.

Vaikų populiacija

Tabletės netinka vartoti kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 6 metų.

Sukaupti duomenys nerodo, kad būtų įtakojamas vaikų augimas ir brendimas. Tačiau ilgalaikis poveikis vaikų mokymuisi, intelektui, augimui, endokrininės sistemos funkcijai, brendimui ir dauginimosi funkcijai lieka neaiškus.

Pagalbinės medžiagos

Matever 250 mg ir 750mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra dažančiosios medžiagos E110, kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Matever 1000 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbicija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos

Iki patenkant preparatui į rinką, suaugusiųjų klinikiniais tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas neturi įtakos esamų priešepilepsinių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino, valproinės rūgšties, fenobarbitalio, lamotrigino, gabapentino ir primidono) koncentracijai kraujo serume ir šie minėti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai neturi įtakos levetiracetamo farmakokinetikai.

Kaip ir suaugusiesiems, vaikams nėra kliniškai ryškių vaistinio preparato sąveikų, levetiracetamo gaunant 60 mg/kg per parą.

Retrospektyvus epilepsija sergančių vaikų ir paauglių (nuo 4 iki 17 metų) farmakokinetinės sąveikos vertinimas patvirtino, kad papildomas gydymas geriamuoju levetiracetamu kartu vartojamų karbamazepino ir valproato pusiausvyrinei koncentracijai kraujo serume įtakos neturėjo. Tačiau duomenys rodo, kad fermentus aktyvinantys priešepilepsiniai vaistiniai preparatai vaikams 20% padidina levetiracetamo klirensą. Dozės koreguoti nereikia.

Probenicidas

Nustatyta, kad inkstų kanalėlių sekreciją blokuojantis preparatas probenicidas, skiriamas po 500 mg 4 kartus per parą, slopina pirminio metabolito, bet ne levetiracetamo inkstų klirensą. Nežiūrint to, šio metabolito koncentracija kraujyje išlieka nedidelė.

Metotreksatas

Kartu vartojant levetiracetamo ir metotreksato buvo stebėtas sumažėjęs metotreksato klirensas, dėl ko padidėjo/pailgėjo metotreksato koncentracija kraujyje iki potencialiai pavojingo toksinio lygio. Pacientams, kartu vartojantiems šių abiejų vaistinių preparatų, reikia atidžiai stebėti metotreksato ir levetiracetamo kiekius kraujyje.

Geriamieji kontraceptikai ir kitos farmakokinetinės sąveikos

Kasdien vartojamas levetiracetamas (po 1000 mg per parą) neturėjo įtakos geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio) farmakokinetikai; hormonų (luteinizuojančio hormono ir progesterono) kiekis nepakito. Levetiracetamas (dozėmis iki 2000 mg per parą) neturėjo įtakos digoksino ir varfarino farmakokinetikai; protrombino laikas nepakito. Digoksinas, geriamieji kontraceptikai ir varfarinas neveikė kartu vartojamo levetiracetamo farmakokinetikos.

Vidurius laisvinantys vaistiniai preparatai

Buvo pavienių pranešimų apie sumažėjusį levetiracetamo veiksmingumą, kai osmosinio poveikio vidurius laisvinatis makrogolis buvo vartojamas kartu su geriamuoju levetiracetamu. Todėl makrogolio negalima gerti vieną valandą prieš ir vieną valandą po levetiracetamo vartojimo.

Maistas ir alkoholis

Maisto vartojimas nekeitė levetiracetamo rezorbcijos dydžio, tačiau rezorbcijos greitis kiek sumažėjo. Duomenų apie levetiracetamo sąveiką su alkoholiu nėra.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims turi būti suteikta specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, gydymą levetiracetamu būtina peržiūrėti. Kaip ir su visais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais, reikia vengti nutraukti levetiracetamo vartojimą staiga, nes tai gali sukelti priepuolių proveržį, kurio pasekmės moteriai ir negimusiam vaikui gali būti pavojingos. Kai įmanoma, pirmenybę reikia teikti monoterapijai, nes gydymas keliais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais gali būti susijęs su didesne įgimtų apsigimimų rizika negu monoterapija, priklausomai nuo to, kokie kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai yra skiriami.

Nėštumas

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gautas didelis kiekis duomenų apie nėščias moteris, kurios buvo gydomos levetiracetamo monoterapija (duomenys daugiau nei apie 1800 nėščių moterų, tarp kurių daugiau nei 1500 ekspoziciją patyrė per pirmąjį trimestrą), nerodo didelių įgimtų apsigimimų rizikos padidėjimo. Yra tik nedidelis kiekis duomenų apie vaikus, kurie taikant monoterapiją patyrė levetiracetamo ekspoziciją *in utero*, nervų sistemos vystymąsi. Tačiau esami epidemiologiniai tyrimai (su maždaug 100 vaikų) nerodo, kad nervų sistemos vystymosi sutrikimų arba vėlavimo rizika padidėtų.

Jei atlikus atidų įvertinimą manoma, kad kliniškai reikalinga, levetiracetamas gali būti vartojamas nėštumo metu. Tokiu atveju rekomenduojama vartoti mažiausią veiksmingą dozę.

Fiziologiniai pakitimai nėštumo metu gali paveikti levetiracetamo koncentraciją. Nėštumo metu levetiracetamo koncentracija plazmoje sumažėjo. Šis sumažėjimas yra labiau išreikštas trečiuoju nėštumo trimestru (iki 60 % nuo pradinės koncentracijos prieš nėštumą). Būtina užtikrinti tinkamą nėščių moterų, gydomų levetiracetamu, stebėjimą.

Žindymas

Levetiracetamas išsiskiria į motinos pieną. Todėl kūdikio žindyti nerekomenduojama. Tačiau jei gydymas levetiracetamu žindymo metu yra reikalingas, gydymo nauda ir keliamas pavojus turi būti apsvarstyti, atsižvelgiant į žindymo svarbą.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių duomenų nėra, galimas pavojus žmogui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Levetiracetamas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kai kuriems pacientams dėl skirtingo atskirų individų jautrumo gali pasireikšti somnolencija ar kiti su centrine nervų sistema susiję simptomai, ypatingai gydymo pradžioje arba padidinus dozę. Todėl tokiems pacientams rekomenduojama būti atsargiems, kai jie atlieka įgūdžių reikalaujančias užduotis, pvz., vairuoja transporto priemones ar dirba su mechanizmais. Pacientams patariama nevairuoti transporto priemonių ir nedirbti su mechanizmais iki tol, kol nustatoma, kad preparato vartojimas nepaveikė jų gebėjimo atlikti šiuos darbus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas, somnolencija, galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Toliau pateikti nepageidaujamų reiškinių duomenys yra paremti apibendrinta placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tiriamos visos indikacijos ir dalyvavo 3416 pacientų, gydytų levetiracetamu, analize. Šie duomenys papildyti gautaisiais vartojus levetiracetamą atitinkamų atvirų pratęsimo tyrimų metu, taip pat ir vaistiniui preparatui patekus į rinką. Levetiracetamo saugumo duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse (suaugusiesiems ir vaikams) ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose.

Nepageidaujamų reakcijų išvardijimas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos klinikinių tyrimų (suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių >1 mėn.) metu ir po vaisto patekimo į rinką, yra išvardytos toliau pateikiamoje lentelėje pagal organų sistemų klases bei pagal dažnį. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka ir jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai reti ($< 1/10\ 000$).

<u>Organų sistemų klasės pagal MedDRA</u>	<u>Dažnumo kategorija</u>			
	<u>Labai dažni</u>	<u>Dažni</u>	<u>Nedažni</u>	<u>Reti</u>
<u>Infekcijos ir infestacijos</u>	Nazofaringitas			Infekcija
<u>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</u>			Thrombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitozė
<u>Imuninės sistemos sutrikimai</u>				Reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiiais simptomais (angl., Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS), padidėjęs jautrumas (įskaitant angioneurozinę edemą ir anafilaksiją)
<u>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</u>		Anoreksija	Kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas	Hiponatremija
<u>Psichikos sutrikimai</u>		Depresija, priešiškumas/agresija, nerimas, nemiga, nervingumas/irzlumas	Bandytas žudytis, suicidinės mintys, psichoziniai sutrikimai, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimo būseną, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas	Įvykdyta savižudybė, asmenybės sutrikimas, pakitęs mąstymas, deliras
<u>Nervų sistemos sutrikimai</u>	Somnolencija, galvos skausmas	Traukuliai, pusiausvyros sutrikimai, galvos svaigimas, letargija, drebulys	Amnezija, atminties pablogėjimas, sutrikusi koordinacija/ataksija, parestezija, dėmesio sutrikimai	Choreoatetozė, diskinezija, hiperkinezija, eisenos sutrikimas, encefalopatija
<u>Akių sutrikimai</u>			Diplopija, sutrikęs regėjimas	
<u>Ausų ir labirintų sutrikimai</u>		Galvos svaigimas (vertigo)		
<u>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio</u>		Kosulys		

<u>sutrikimai</u>				
<u>Virškinimo trakto sutrikimai</u>		Pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, vėmimas, pykinimas		Pankreatitas
<u>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</u>			Pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai	Kepenų nepakankamumas, hepatitas
<u>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</u>		Bėrimas	Alopecija, egzema, niežulys	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, daugiaformė eritema
<u>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</u>			Raumenų silpnumas, mialgija	Rabdomiolizė ir kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje*
<u>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</u>				Ūminis inkstų pažeidimas
<u>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</u>		Astenija/nuovargis		
<u>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</u>			Susižalojimas	

* Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Anoreksijos išsivystymo rizika yra didesnė, jei levetiracetamas skiriamas kartu su topiramatu. Nustatyti keletas alopecijos atvejų, kai nutraukus gydymą levetiracetamu, plaukai ataugo. Kai kuriais pancitopenijos atvejais buvo nustatytas kaulų čiulpų slopinimas.

Encefalopatijos atvejai paprastai pasireiškė gydymo pradžioje (praėjus nuo kelių dienų iki kelių mėnesių) ir išnyko nutraukus gydymą.

Vaikų populiacija

Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 190 pacientų nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. Šešiasdešimt iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 645 pacientai nuo 4 iki 16 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. 233 iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Abiejose šiose vaikų amžiaus grupėse šie duomenys yra papildyti vartojant levetiracetamą, jam patekus į rinką.

Be to, 101 jaunesnis kaip 12 mėnesių kūdikis dalyvavo poregistraciniame saugumo tyrime. Jaunesniems kaip 12 mėnesių kūdikiams, sergantiems epilepsija, jokių naujų levetiracetamo vartojimo saugumo problemų nenustatyta.

Levetiracetamo nepageidaujamų reakcijų duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose. Placebo kontroliuojamų tyrimų vaisto saugumo analizė vaikams atitiko suaugusiųjų, gydytų levetiracetamu, saugumo duomenis, išskyrus elgesio ir psichikos nepageidaujamas reakcijas, kurios vaikams pasireiškė dažniau negu suaugusiesiems. Vėmimas (labai dažnai 11,2%), susijaudinimas (dažnai 3,4%), nuotaikos svyravimai (dažnai 2,1%), emocinis nepastovumas (dažnai 1,7%), agresija (dažnai 8,2%), nenormalus elgesys (dažnai 5,6%) ir letargija (dažnai 3,9%) 4-16 metų amžiaus vaikams ir paaugliams pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse. Irzlumas (labai dažnai 11,7%) ir sutrikusi koordinacija (dažnai 3,3%) kūdikiams ir vaikams nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse.

Dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame saugumo tyrime vaikams, naudojant ne mažesnio saugumo modelį, buvo vertintas kognityvinis ir neuropsichologinis levetiracetamo poveikis 4-16 metų vaikams, sergantiems židinine epilepsija. Nustatyta, kad levetiracetamo nesiskyrė nuo placebo (nebuvo mažiau saugus) lyginant pokyčius nuo pradžių grupėje iki protokolo pagal Leiter-R dėmesio ir atminties indeksą, atminties atrankos sudėtinį indeksą. Rezultatai, susiję su elgsenos ir emocinės būklės tyrimais parodė pablogėjimą levetiracetamu gydytiems pacientams pagal agresyvų elgesį, kuris buvo įvertintas standartizuotu sisteminiu būdu, naudojant patvirtintą klausimyną (Achenbach vaikų elgsenos skalę). Tačiau pacientų, vartojusių levetiracetamo ilgalaikiame atvirame stebėjimo tyrime, elgsenos ir emocinio funkcionavimo blogėjimo nestebėta, o konkrečiai agresyvumo rodikliai nebuvo blogesni nei pradžioje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Perdozavusį Matever pacientą gali apimti somnolencija, ažitacija, pasireikšti agresyvumas, sutrikti sąmonė, vystytis kvėpavimo slopinimas ir koma.

Pagalba perdozavimo atveju

Ūminio perdozavimo atveju patartina plauti skrandį arba sukelti vėmimą. Specifinio levetiracetamo priešnuodžio nėra. Perdozavimo gydymas yra simptominis, galima atlikti hemodializę. Hemodializės metu pašalinama apie 60% levetiracetamo ir 74% pirminio metabolito.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: – priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX14.

Veiklioji medžiaga – levetiracetamas yra pirolidono darinys (α -etil-2-okso-1-pirolidino acetamido S-enantiomeras), kurio cheminė struktūra yra kitokia negu kitų priešepilepsinių vaistinių preparatų veikliųjų medžiagų.

Veikimo mechanizmas

Levetiracetamo veikimo mechanizmas dar nėra pilnai iširtas. *In vitro* ir *in vivo* atlikti tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad levetiracetamas nesutrikdo pagrindinių ląstelės charakteristikų ir normalios neurotransmisijos.

In vitro atlikti tyrimai rodo, kad levetiracetamas veikia Ca^{++} koncentraciją neurone, dalinai slopindamas N-tipo kalcio sroves ir sumažindamas Ca^{++} atsipalaidimą iš jo atsargų neurone. Be to, jis dalinai slopina cinko ir β -karbolineų indukuotas GASR ir glicino valdomas sroves. Dar daugiau, *in vitro* tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas jungiasi su specifinėmis graužikų smegenų audinio vietomis. Ši jungimosi vieta yra sinapsinės pūslelės baltymas 2A, kuris, kaip manoma, dalyvauja pūslelės sintezėje ir neurotransmiterių egzocitozėje. Levetiracetamas ir jam struktūriškai giminingi analogai išsidėsto tam tikra eile pagal jų afinitetą jungčiai su sinapsinės pūslelės baltymu 2A. Šio afiniteto laipsnis koreliuoja su junginių prieštraukuliniu apsauginiu aktyvumu naudojant audiogeninį epilepsijos modelį su pelėmis. Šie tyrimai leidžia manyti, kad sąveika tarp levetiracetamo ir sinapsinės pūslelės baltymo 2A gali sąlygoti vaistinio preparato priešepilepsinio veikimo mechanizmą.

Farmakodinaminis poveikis

Levetiracetamo priešepilepsinio poveikio spektras yra platus. Nustatyta, kad, naudojant gyvūnų židinių ir pirminių generalizuotų epilepsijos priepuolių modelius, jis apsaugo nuo priepuolių, neturi prokonvulsinio poveikio. Pirminis metabolitas yra neveiksmingas. Vaisto veiksmingumas žmonėms tiek židininės, tiek ir generalizuotos epilepsijos sąlygomis (epilepsiforminė iškrova/fotoparoksizminis atsakas) patvirtino platų levetiracetamo farmakologinio poveikio spektrą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Papildomas suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių nuo 1 mėn. amžiaus, sergančių epilepsija, židinių traukulių priepuolių su ar be antrinės generalizacijos gydymas:

Suaugusiesiems levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 3 dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose su 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg per parą, skiriant 2 padalintomis dozėmis, kai gydymo trukmė buvo iki 18 savaičių. Apibendrinta analizė parodė, kad pacientų, kuriems 50% ir daugiau nuo pradinio lygio sumažėjo dalinių traukulių priepuolių dažnis per savaitę, esant nuolatinėms dozėms (12/14 savaičių), dalis buvo 27,7%, 31,6% ir 41,3%, naudojusį 1000, 2000 ir 3000 mg levetiracetamo atitinkamai ir 12,6% pacientų su placebo.

Vaikų populiacija

Vaikams (nuo 4 iki 16 m.) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 198 pacientai ir gydymas truko 14 savaičių. Šiame tyrime pacientams levetiracetamas buvo skiriamas fiksuota 60 mg/kg/per parą (du kartus per parą) doze. 44,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo pacientų židinių traukulių priepuolių dažnis per savaitę sumažėjo 50% ar daugiau, palyginti su pradiniu lygiu. Esant pastoviam nuolatiniam gydymui, 11,4% pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,2% nebuvo traukulių bent 1 metus.

Vaikams (nuo 1 mėn. iki <4 metų amžiaus) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 116 pacientų ir gydymas truko 5 dienas. Šiame tyrime geriamojo tirpalo paros dozė pacientams buvo 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ar 50 mg/kg, remiantis jų dozės priderinimo pagal amžių schema. Šiame tyrime kūdikiams nuo 1 mėn. iki <6 mėn. 20 mg/kg/per parą dozė buvo palaipsniui didinama iki 40 mg/kg/per parą; kūdikiams ir vaikams nuo 6 mėn. ir jaunesniems nei 4 metų 25 mg/kg/per parą dozė buvo palaipsniui didinama iki 50 mg/kg/per parą. Bendra paros dozė buvo vartojama 2 kartus per parą. Pirminis veiksmingumo matas buvo atsako dažnis (pacientų, kuriems 50 ir daugiau procentų sumažėjo dalinių priepuolių skaičius per parą), nustatytas centre dirbančio vertintojo, aklu metodu analizuojant 48 valandų video elektroencefalogramą (EEG). Veiksmingumo analizė atlikta 109 pacientams, kuriems atlikta bent 24 valandų trukmės video EEG pradinio ir vertinimo periodo metu. 43,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo gavusių pacientų priskirti efektyvaus atsako grupei.

Rezultatai skirtingo amžiaus grupėse nesiskyrė. Esant pastoviam nuolatiniam gydymui, 8,6% pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,8% nebuvo traukulių bent 1 metus. 35 jaunesni kaip 1 metų kūdikiai su židininiais (daliniais) epilepsijos priepuoliais, iš kurių tik 13 buvo jaunesni kaip 6 mėn., dalyvavo placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose.

Monoterapija, gydant židininį traukulių priepuolius su ar be antrinės generalizacijos, pacientams nuo 16 metų amžiaus, kuriems naujai diagnozuota epilepsija.

Levetiracetamo veiksmingumas monoterapijoje buvo įrodytas dvigubai koduotame, lygiagrečių grupių, palyginamojoje su kontroliuojamo atsipalaidavimo (CR) karbamazepinu tyrime su 576 pacientais (16 metų ir vyresniais), kuriems naujai arba neseniai diagnozuota epilepsija. Pacientai turi turėti nesukeltus židininis traukulius arba tik su generalizuotais toniniais-kloniniais traukuliais. Pacientai buvo randomizuoti į karbamazepino CR 400–1200 mg/per parą arba levetiracetamo 1000–3000 mg/per parą grupes, gydymo trukmė – iki 121 savaitės priklausomai nuo atsako.

Šeši mėnesiai be traukulių buvo pasiekta 73,0% levetiracetamu gydytų pacientų ir 72,8% karbamazepinu CR gydytų pacientų, koreguotas absoliutus skirtumas tarp gydymų yra 0,2% (95% PI: -7,8 8,2). Daugiau nei pusei tiriamųjų nebuvo traukulių 12 mėnesių (56,6% ir 58,5% tiriamųjų, atitinkamai su levetiracetamu ir karbamazepinu CR).

Tyrimo, atspindinčioje klinikinę patirtį, kartu skiriamų priešepilepsinių vaistinių preparatų vartojimą galima nutraukti ribotam skaičiui pacientų, kurie buvo papildomai gydyti levetiracetamu (36 suaugusieji pacientai iš 69).

Papildomas suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus, sergančių jaunatvine mioklonine epilepsija, miokloninių traukulių gydymas.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamoje 16 savaičių trukmės tyrime su 12 metų amžiaus ir vyresniais pacientais, kenčiančiais nuo idiopatinės generalizuotos epilepsijos su miokloniniais traukuliais, esant įvairiems sindromams. Dauguma pacientų sirgo jaunatvine mioklonine epilepsija.

Šiame tyrime levetiracetamo dozė buvo 3000 mg/per parą, skiriama per 2 kartus.

58,3% levetiracetamu gydytų pacientų ir 23,3% placebo pacientų mažiausiai 50% sumažėjo dienų, kai įvyksta miokloniniai traukuliai. Esant nepertraukiamam, ilgalaikiam gydymui, 28,6% pacientų neturėjo miokloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 21,0% pacientų neturėjo traukulių bent 1 metus.

Papildoma terapija, gydant suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus su idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuri apima suaugusiuosius, paauglius ir ribotą skaičių vaikų, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija su pirminiais generalizuotais toniniais-kloniniais (PGTK) traukuliais, esant įvairiems sindromams (jaunatvinei miokloninei epilepsijai, jaunatvinei ir vaikų epilepsinei absencijai arba epilepsijai su „Grand Mal“ traukuliais pabundant).

Šiame tyrime levetiracetamo dozė buvo 3000 mg/per parą suaugusiesiems arba 60 mg/kg/per parą vaikams, dalinant dozę į 2 dalis.

72,2% levetiracetamu gydytų pacientų ir 45,2% placebo pacientų 50% ar daugiau sumažėjo PGTK traukulių dažnis per savaitę. Esant nepertraukiamam ilgalaikiam gydymui, 47,4% pacientų neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 31,5% neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 1 metus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Levetiracetamas yra gerai tirpus ir skvarbus junginys. Jo farmakokinetinis profilis yra tiesinis; svyravimai (tiek imant atskirą individą, tiek ir jų grupes) yra nedideli. Vartojant vaistą kartotinai, jo klirensas nesikeičia. Duomenų apie kokį nors lyties, rasės ar paros laiko poveikį vaisto

farmakokinetikai nėra. Sveikų savanorių ir epilepsija sergančių pacientų organizme vaisto farmakokinetika yra panaši.

Dėl visiškos ir tiesinės rezorbcijos vaisto koncentraciją plazmoje galima prognozuoti pagal geriamąją levetiracetamo dozę, išreikštą mg/kg kūno svorio. Todėl levetiracetamo koncentracijos kraujo plazmoje stebėti nereikia.

Suaugusiesiems ir vaikams nustatyta reikšminga koreliacija tarp vaisto koncentracijos seilėse ir kraujo plazmoje (koncentracijos seilėse ir kraujo plazmoje santykis svyravo nuo 1 iki 1,7, kai buvo vartojamos geriamosios tabletės bei praėjus 4 valandoms po geriamojo tirpalo vartojimo).

Suaugusieji ir paaugliai

Absorbcija

Išgertas levetiracetamas greitai rezorbuojasi. Išgerto vaisto biologinis prieinamumas yra beveik 100%.

Išgerto vaisto didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro po 1,3 val. Kai vaisto geriama 2 kartus per parą, jo pastovioji koncentracija kraujo plazmoje nusistovi po 2 dienų.

Išgėrus vienkartinę 1000 mg dozę arba vartojant po 1000 mg 2 kartus per parą kartotinai, didžiausia koncentracija (C_{max}) paprastai būna atitinkamai 31 ir 43 $\mu\text{g/ml}$.

Rezorbcijos apimtis nuo dozės ir nuo maisto nepriklauso.

Pasiskirstymas

Duomenų apie pasiskirstymą žmogaus organizmo audiniuose nėra.

Nei levetiracetamas, nei jo pirminis metabolitas reikšmingai nesijungia su plazmos baltymais (<10%). Leveteracetamo pasiskirstymo tūris yra apie 0,5-0,7 l/kg – vertė, artima bendram organizmo vandens tūriui.

Biotransformacija

Žmogaus organizme levetiracetamas metabolizuojamas nedaug. Pagrindinis metabolizmo kelias (24% dozės) yra acetamido grupės fermentinė hidrolizė. Pirminio metabolito (ucb L057) susidaryme kepenų citochromo P₄₅₀ izoformos nedalyvauja. Leveteracetamo acetamido grupės hidrolizė nustatoma daugelyje audinių, įskaitant ir kraujo kūnelius. Metabolitas ucb L057 yra farmakologiškai neaktyvus.

Taip pat buvo identifikuoti du kiti metabolitai (nedideli kiekiai). Pirmasis iš jų susidaro hidroksilinant pirolidono žiedą (1,6% dozės), antrasis – atveriant pirolidono žiedą (0,9% dozės). Kiti neidentifikuoti komponentai sudarė tik 0,6% nuo suvartotos dozės.

Nei levetiracetamo, nei jo pirminio metabolito enantiomerinė interkoversija (t.y. vieno enantiomero virtimas kitu) *in vivo* sąlygomis neaptikta.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad levetiracetamas ir jo pirminis metabolitas neslopina pagrindinių žmogaus kepenų citochromo P₄₅₀ izoformų (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 1A2), gliukuronilo transferazės (UGT1A1 ir UGT1A6) ir epoksido hidroksilazės veiklos. Be to, *in vitro* levetiracetamas neveikia valproinės rūgšties gliukuronizacijos.

Žmonių hepatocitų kultūroje levetiracetamas turėjo mažą arba neturėjo jokio poveikio CYP1A2, SULT1E1 ar UGT1A1. Leveteracetamas silpnai sužadina CYP2B6 ir CYP3A4. Tarpusavio sąveikos tyrimų *in vitro* ir *in vivo* su geriamaisiais kontraceptikais, digoksinu ir varfarinu duomenys rodo, kad reikšmingas fermentų sužadinimas *in vivo* yra mažai tikėtinas. Todėl Matever sąveika su kitomis medžiagomis arba atvirkščiai yra mažai tikėtina.

Eliminacija

Levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas suaugusiesiems buvo 7 ± 1 val. ir nekito keičiant dozę, vartojimo būdą ar vartojant vaistą kartotinai. Vidutinis suminis kūno klirensas buvo 0,96 ml/min./kg.

Pagrindinis vaisto išskyrimo kelias – su šlapimu (vidutiniškai 95% nuo išgertos dozės; per 48 valandas išsiskyrė apie 93% vaisto dozės). Tik 0,3% vaisto dozės išsiskiria su išmatomis.

Kumuliacinė levetiracetamo ir jo pirminio metabolito eliminacija su šlapimu per pirmąsias 48 valandas sudarė atitinkamai 66% ir 24% dozės.

Levetiracetamo ir ucb L057 inkstų klirensas buvo atitinkamai 0,6 ir 4,2 ml/min./kg, o tai rodo, kad levetiracetamas išskiriamas glomerulų filtracijos būdu su vėlesne kanalėlių reabsorbcija. Be to, tai rodo, kad pirminis metabolitas be glomerulų filtracijos taip pat išskiriamas ir aktyvia sekrecija per inkstų kanalėlius. Levetiracetamo eliminacija koreliuoja su kreatinino klirensu.

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms pusinės eliminacijos laikas pailgėja apie 40% (nuo 10 iki 11 valandų). Tai priklauso nuo šiai populiacijai būdingo inkstų funkcijos susilpnėjimo (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ir levetiracetamo, ir jo pirminio metabolito menamas organizmo klirensas koreliuoja su kreatinino klirensu. Todėl pacientams, kuriems yra vidutinio ar sunkaus laipsnio inkstų sutrikimas, Matever dozės rekomenduojama koreguoti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiems tiriamiesiems, sergantiems galutine (anurine) inkstų ligos stadija, pusinės eliminacijos laikas tarp dializių ir dializės metu buvo atitinkamai apytiksliai 25 ir 3,1 val.

Frakcinis levetiracetamo pašalinimas per standartinę 4 valandų hemodializės procedūrą buvo 51%.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikšmingų levetiracetamo klirenso pokyčių nenustatyta. Daugumai tiriamųjų, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, levetiracetamo klirensas dėl kartu esančio inkstų nepakankamumo sumažėjo daugiau nei 50% (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikai (nuo 4 iki 12 metų)

Epilepsija sergantiems vaikams (6-12 metų amžiaus) suvartojus vienkartinę geriamąją dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas - 6 val. Perskaičiavus klirensą pagal kūno svorį, vaikų jis yra apie 30% didesnis nei epilepsija sergančių suaugusiųjų.

Duodant epilepsija sergantiems vaikams (4-12 metų) gerti vaisto (20-60 mg/kg kūno svorio per parą) kartotinai, levetiracetamas absorbavosi greitai. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje išgėrus vaisto buvo po 0,5-1 valandos. Buvo nustatyta, jog didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje bei ploto po kreive (AUC) didėjimas buvo linijinis ir nuo dozės priklausomas. Pusinės eliminacijos laikas buvo apie 5 val. Menamas organizmo klirensas buvo 1,1 ml/min./kg kūno svorio.

Kūdikiai ir vaikai (nuo 1 mėn. iki 4 metų)

Išgėrus epilepsija sergantiems vaikams (nuo 1 mėn. iki 4 metų) vienkartinę 100 mg/ml geriamojo tirpalo dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamas greitai absorbavosi ir didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidarė apytiksliai po 1 val. Farmakokinetikos duomenys rodo, kad pusinės eliminacijos laikas buvo trumpesnis (5,3 val.) negu suaugusiųjų (7,2 val.) ir menamas organizmo klirensas buvo greitesnis (1,5 ml/min./kg kūno svorio) negu suaugusiųjų (0,96 ml/min./kg kūno svorio).

Populiacijos farmakokinetinėje analizėje, atliktoje pacientams nuo 1 mėn. iki 16 metų, kūno masė reikšmingai koreliavo su tariamuoju klirensu (klirensas didėjo, didėjant kūno masei) ir tariamuoju pasiskirstymo tūriu. Amžius įtakojo abu parametrus. Šis poveikis buvo labiau išreikštas jaunesniems kūdikiams ir mažėjo su amžiumi, o ketverių metų amžiuje tapo nereikšmingu.

Abiejose populiacijos farmakokinetinėse analizėse tikrasis levetiracetamo klirensas padidėjo apie 20%, skiriant jį su kepenų fermentus indukuojančiais priešepilepsiniais vaistais.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių levetiracetamo ikiklinikinių farmakologinių saugumo, genotoksinio, kancerogeninio poveikio tyrimų duomenimis, specialaus pavojaus žmogui preparatas nekelia. Nepageidaujamos reakcijos, kurios nepastebėtos klinikinių tyrimų su žmonėmis metu, tačiau aptiktos žiurkėms ir mažesniu laipsniu pelėms esant ekspozicijos lygiui panašiam kaip ir žmogaus organizme ir kurios gali turėti reikšmės klinikinėje praktikoje, buvo kepenų (matomai adaptaciniai) pokyčiai: padidėjęs kepenų svoris, centrinių skilčių hipertrofija, riebalinė infiltracija ir kepenų fermentų suaktyvėjimas kraujo plazmoje.

Nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar dauginimosi funkcijai nebuvo stebima, kai tėvams ir F1 kartai buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²).

Žiurkėms buvo atlikti du embiono-vaisiaus vystymosi tyrimai, skiriant 400 mg/kg, 1200 mg/kg ir 3600 mg/kg per parą. Skiriant 3600 mg/kg per parą tik viename iš dviejų embiono-vaisiaus vystymosi tyrimų kiek sumažėjo vaisiaus svoris, tai buvo susiję su nežymiais skeleto formavimosi nukrypimais/nedidelėmis anomalijomis. Didesnio embrionų mirtingumo ar apsigimimų dažnio nenustatyta. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL – *no observed adverse effect level*), buvo 3600 mg/kg per parą palikuonių besilaukiančioms (12 kartų didesnės už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²) ir 1200 mg/kg per parą vaisiui.

Atlikti keturi embriono-vaisiaus vystymosi tyrimai su triušiais, tiriant 200 mg/kg, 600 mg/kg, 800 mg/kg, 1200 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą dozes. 1800 mg/kg per parą dozė pasižymėjo išreikštu toksiniu poveikiu patelėms ir vaisiaus masės sumažėjimu bei dažnesnėmis kardiovaskulinėmis ir skeleto anomalijomis. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL) patelėms buvo <200 mg/kg per parą, o vaisiui 200 mg/kg per parą (tai atitinka maksimalią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²).

Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimas buvo atliktas žiurkėms, skiriant 70 mg/kg, 350 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą levetiracetamo dozes. NOAEL buvo ≥1800 mg/kg per parą F0 patelėms ir F1 jauniklių išgyvenamumui, augimui ir vystymuisi iki nujunkymo (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²).

Žiurkių ir šunų ką tik atvestų palikuonių ir jauniklių tyrimais nustatyta, kad nepageidaujamų įprastinio vystymosi ar brendimo reakcijų nebuvo, kai gyvūnams buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 – 17 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²).

Pavojaus aplinkai vertinimas (ERA)

Matever vartojant pagal preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį nepageidaujamo poveikio aplinkai nesitikima (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Branduolys

Kalcio vandenilio fosfato dihidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas A
Hidroksipropilceliuliozė (L)

Dengiančioji plėvelė

Matever 250 mg plėvele dengtos tabletės

Dengimo agentas (mėlynas), susidedanti iš:
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Talkas
Propilenglikolis (E1520)
Indigo karmino aliuminio kraplakas (E132)
Saulėlydžio geltonasis FCF aliuminio kraplakas (E110)
Chinolino geltonojo aliuminio kraplakas (E104).

Matever 500 mg plėvele dengtos tabletės

Dengimo agentas (geltonas), susidedantis iš:
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Hipromeliozė (E464)
Propilenglikolis (E1520)
Chinolino geltonojo aliuminio kraplakas (E104)
Sorbo rūgštis (E200)
Sorbitano monooleatas (E494)
Titano dioksidas (E171)
Vanilinas

Matever 750 mg plėvele dengtos tabletės

Dengimo agentas Opadry (oranžinis), susidedantis iš:
Hipromeliozė (E464)
Indigo karmino aliuminio kraplakas (E132)
Saulėlydžio geltonasis FCF aliuminio kraplakas (E110)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Makrogolis / PEG 4000
Titano dioksidas (E171).

Matever 1000 mg plėvele dengtos tabletės

Dengimo agentas (baltas), susidedantis iš:
Hipromeliozė (E464)
Laktozė monohidratas
Makrogolis / PEG 4000
Titano dioksidas (E171).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Matever 250 mg plėvele dengtos tabletės

Aliuminio/PVC/PE/PVDC lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 20, 30, 50, 60, 100 ir grupinė pakuotė, kurioje yra 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių.

Matever 500 mg plėvele dengtos tabletės

Aliuminio/PVC/PE/PVDC lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 ir grupinė pakuotė, kurioje yra 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių.

Matever 750 mg plėvele dengtos tabletės

Aliuminio/PVC/PE/PVDC lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 ir grupinė pakuotė, kurioje yra 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių.

Matever 1000 mg plėvele dengtos tabletės

Aliuminio/PVC/PE/PVDC lizdinės plokštelės, sudėtos į kartono dėžutes po 10, 20, 30, 50, 60, 100 ir grupinė pakuotė, kurioje yra 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS-(IAI)

Matever 250 mg plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2011 m. spalio mėn. 3 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. Birželio mėn. 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 100 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml sterilaus koncentrato yra 100 mg levetiracetamo.

Viename 5 ml flakone yra 500 mg levetiracetamo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename ml yra 3,81 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, bespalvis koncentratas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Matever skiriama monoterapijai gydyti suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų, kuriems naujai diagnozuota epilepsija ir yra židinių (dalinių) epilepsijos priepuolių su antrine generalizacija ar be jos.

Matever skiriama kaip papildoma priemonė:

- gydyti epilepsija sergantiems suaugusiesiems, paaugliams ir vyresniems nei 4 metų vaikams, kuriems yra židinių (dalinių) epilepsijos priepuolių, lydimų antrinės generalizacijos ar be jos.
- gydant miokloninius traukulius suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus su juveniline mioklonine epilepsija.
- gydyti suaugusiųjų ir vaikų nuo 12 metų amžiaus, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

Matever koncentratas yra alternatyvi vaisto forma pacientams, kai jie laikinai negali vaisto gerti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Gydymą Matever galima pradėti vaistinio preparato leidžiant į veną arba skiriant per burną.

Pereiti nuo vaistinio preparato vartojimo per burną prie leidimo į veną arba atvirkščiai galima iš karto, be titravimo. Reikia laikytis nustatytos paros dozės ir vartojimo dažnumo.

Monoterapija 16 metų ir vyresniems asmenims

Rekomenduojama pradinė dozė yra 250 mg du kartus per parą, kuri po dviejų savaičių turi būti didinama iki pradinės terapinės dozės 500 mg du kartus per parą. Vėliau, atsižvelgiant į klinikinį atsaką, dozė galima didinti po 250 mg du kartus per parą kas dvi savaites. Maksimali dozė yra 1500 mg du kartus per parą.

Papildomas gydymas suaugusiems (≥18 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis

Pradinė terapinė dozė yra 500 mg 2 kartus per parą. Tokią dozę galima pradėti vartoti jau nuo pirmosios gydymo dienos.

Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, paros dozę galima padidinti iki 1500 mg 2 kartus per parą. Dozę didinti ar mažinti galima po 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites.

Gydymo trukmė

Levetiracetamo vartojimo švirškšti į veną ilgiau nei 4 dienas patirties nėra.

Nutraukimas

Jei reikia nutraukti Matever vartojimą, rekomenduojama tai daryti iš lėto (pvz., suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris didesnis kaip 50 kg: mažinti po 500 mg 2 kartus per parą kas 2-4 savaites; vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg: dozės negalima mažinti daugiau kaip po 10 mg/kg kūno svorio kas 2 savaites).

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi žmonės (65 metų ir vyresni)

Senyviems žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama dozę patikslinti (žr. žemiau „Inkstų funkcijos sutrikimas“).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Paros dozę būtina nustatyti individualiai, atsižvelgiant į paciento inkstų funkciją.

Suaugusiesiems vartojamoji dozė tikslinama, remiantis žemiau pateikta lentele. Norint naudotis šia lentele, reikia apskaičiuoti paciento kreatinino klirensą (KK) ml/min. Suaugusiesiems ir paaugliams, kurių kūno svoris 50 kg ar didesnis kreatinino klirensą (ml/min.) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę, nustačius kreatinino koncentraciją kraujo serume (mg/dl):

$$\text{KK (ml/min.)} = \frac{[140 - \text{amžius (metais)}] \times \text{svoris (kg)}}{72 \times \text{serumo kreatininas (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ moterims})$$

Po to KK koreguojamas pagal kūno paviršiaus plotą (KPP) taip:

$$\text{KK (ml/min./1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{KK (ml/min.)}}{\text{Paciento KPP (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Dozės koregavimas suaugusiesiems ir paaugliams, sveriantiems daugiau kaip 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m ²)	Dozė ir dažnis
Normali inkstų funkcija	≥80	Nuo 500 iki 1500 mg du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 500 iki 1000 mg du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 250 iki 750 mg du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	<30	Nuo 250 iki 500 mg du kartus per parą

Galutine inkstų ligos stadija - Nuo 500 iki 1000 mg vieną kartą per parą
 sergantys pacientai, (2)
 dializuojami pacientai (1)

(1) Pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 750 mg pradinė dozė.

(2) Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 250-500 mg.

Vaikams, kuriems yra sutrikusi inkstų veikla, levetiracetamo dozę reikia koreguoti įvertinus inkstų funkciją, nes levetiracetamo klirensas susijęs su inkstų veikla. Ši rekomendacija pagrįsta suaugusiųjų, kuriems yra sutrikusi inkstų veikla, tyrimais.

Jaunesniems paaugliams ir vaikams kreatinino klirensą (ml/min./1,73 m²) galima apskaičiuoti pagal pateikiamą formulę (Schwartz formulę), nustatčius kreatinino koncentraciją serume (mg/dl):

$$KK \text{ (ml/min./1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Ūgis (cm)} \times \text{ks}}{\text{Kreatinino koncentracija serume (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 (vaikams, jaunesniems kaip 13 metų ir merginoms paauglėms); ks = 0,7 (vaikinams paaugliams)

Dozės koregavimas vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 50 kg, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija:

Grupė	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m ²)	Dozė ir dažnis
		Vaikai nuo 4 metų amžiaus ir paaugliai, kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg
Normali inkstų funkcija	≥80	Nuo 10 iki 30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) du kartus per parą
Lengvas inkstų nepakankamumas	50-79	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) du kartus per parą
Vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas	30-49	Nuo 5 iki 15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) du kartus per parą
Sunkus inkstų nepakankamumas	<30	Nuo 5 iki 10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) du kartus per parą
Galutine inkstų ligos stadija sergantys pacientai - dializuojami pacientai	-	Nuo 10 iki 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) vieną kartą per parą (1) (2)

(1) A pirmąją gydymo levetiracetamu dieną rekomenduojama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) pradinė dozė.

(2) Po dializės rekomenduojama papildomai skirti 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, kreatinino klirensas gali rodyti netikslų inkstų nepakankamumo laipsnį. Todėl, kai kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m², kasdienę palaikomąją dozę rekomenduojama sumažinti 50%.

Vaikų populiacija

Gydytojas, įvertinęs amžių, kūno svorį ir dozę, turi paskirti vartoti tinkamiausią farmacinę formą, pakuotės dydį ir stiprumą.

Monoterapija

Matever saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 16 metų, kaip monoterapinis gydymas, dar nūnustatytas.

Duomenų nėra.

Papildomas gydymas vaikams (nuo 4 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg

Pradinė gydymo dozė yra 10 mg/kg kūno svorio du kartus per parą.

Priklausomai nuo klinikinio atsako ir tolerancijos, dozę galima padidinti iki 30 mg/kg kūno svorio 2 kartus per parą. Dozę didinti ar mažinti galima ne daugiau kaip po 10 mg/kg 2 kartus per parą kas 2 savaites. Turi būti naudojama mažiausia veiksminga dozė.

Vaikams, kurių kūno svoris 50 kg arba didesnis, dozė tokia pati kaip suaugusiesiems.

Vaikų ir paauglių gydymui rekomenduojamos dozės:

Kūno svoris	Pradinė dozė: 10 mg/kg du kartus per parą	Didžiausia dozė: 30 mg/kg du kartus per parą
15 kg ⁽¹⁾	150 mg du kartus per parą	450 mg du kartus per parą
20 kg ⁽¹⁾	200 mg du kartus per parą	600 mg du kartus per parą
25 kg	250 mg du kartus per parą	750 mg du kartus per parą
Nuo 50 kg ⁽²⁾	500 mg du kartus per parą	1500 mg du kartus per parą

⁽¹⁾ Vaikus, kurių kūno svoris 25 kg arba mažesnis, reikėtų pradėti gydyti levetiracetamo 100 mg/ml geriamuoju tirpalu.

⁽²⁾ Vaikams ir paaugliams, kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis, dozė tokia pati kaip suaugusiesiems.

Papildomas gydymas kūdikiams ir jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams

Matever koncentrato infuziniam tirpalui saugumas ir veiksmingumas kūdikiams ir vaikams, jaunesniems kaip 4 metų, dar nebuvo nustatytas.

Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Matever koncentratas vartojamas tik švirkšti į veną ir rekomenduojama dozė turi būti skiedžiama mažiausiai 100 ml tinkamo skiediklio ir infuzija į veną turi trukti 15 min. (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kitiems pirolidono dariniams, arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų funkcijos sutrikimas

Skiriant levetiracetamo pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų veikla, dozę gali tekti patikslinti. Prieš parenkant dozę pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos nepakankamumą, rekomenduojama prieš tai įvertinti inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Ūminis inkstų pažeidimas

Levetiracetamo vartojimas labai retais atvejais buvo susijęs su ūminiu inkstų pažeidimu, kurio pasireiškimo laikas buvo nuo kelių dienų iki kelių mėnesių.

Kraujo ląstelių kiekis

Vartojant levetiracetamo, retais atvejais buvo nustatytas sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (neutropenija, agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija ir pancitopenija), paprastai gydymo pradžioje. Pacientams, kuriems yra reikšmingas silpnumas, karščiavimas, pasikartojančios infekcijos ar krešėjimo sutrikimai, patariama nustatyti kraujo ląstelių kiekį (žr. 4.8 skyrių).

Savižudybės

Savižudybių, bandymų nusižudyti ir minčių apie savižudybę buvo užregistruota ligoniams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais (įskaitant ir levetiracetamu). Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus.

Taigi, pacientai turi būti stebimi dėl depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia depresijos požymių ir/ar minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

Nenormalus ir agresyvus elgesys

Levetiracetamas gali sukelti psichozinius simptomus ir elgesio anomalijas, įskaitant dirglumą ir agresyvumą. Pacientus, gydomus levetiracetamu, reikia stebėti, ar neatsiranda psichiatrinių požymių, rodančių svarbius nuotaikos ir (arba) asmenybės pokyčius. Pastebėjus tokį elgesį, reikia apsvarstyti galimybę koreguoti arba laipsniškai nutraukti gydymą. Jeigu svarstoma nutraukti gydymą, žr. 4.2 skyrių.

Vaikų populiacija

Sukaupti duomenys nerodo, kad būtų įtakojamas vaikų augimas ir brendimas. Tačiau ilgalaikis poveikis vaikų mokymuisi, intelektui, augimui, endokrininės sistemos funkcijai, brendimui ir dauginimosi funkcijai lieka neaiškus.

Pagalbinės medžiagos

Didžiausioje vienkartinėje šio vaistinio preparato dozėje yra 57,21 mg natrio, atitinkančio 2,86 % PSO rekomenduojamo didžiausio suvartotino per parą druskos kiekio (2 g) suaugusiems.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai nuo epilepsijos

Prieš patenkant vaistiniam preparatui į rinką, suaugusiųjų klinikiniais tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas neturi įtakos esamų priešepilepsinių vaistinių preparatų (fenitoino, karbamazepino, valproinės rūgšties, fenobarbitalio, lamotrigino, gabapentino ir primidono) koncentracijai kraujo serume ir šie minėti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai neturi įtakos levetiracetamo farmakokinetikai.

Kaip ir suaugusiems, vaikams nėra kliniškai ryškių vaistinio preparato sąveikų, levetiracetamo gaunant 60 mg/kg per parą.

Retrospektyvus epilepsija sergančių vaikų ir paauglių (nuo 4 iki 17 metų) farmakokinetinės sąveikos vertinimas patvirtino, kad papildomas gydymas geriamuoju levetiracetamu kartu vartojamų karbamazepino ir valproato pusiausvyros koncentracijai kraujo serume įtakos neturėjo. Tačiau duomenys rodo, kad fermentus aktyvinantys priešepilepsiniai vaistiniai preparatai vaikams 20% padidina levetiracetamo klirensą. Dozės koreguoti nereikia.

Probenicidas

Nustatyta, kad inkstų kanalėlių sekreciją blokuojantis preparatas probenicidas (vartojamas po 500 mg 4 kartus per parą), slopina pirminio metabolito, bet ne levetiracetamo inkstų klirensą. Nežiūrint to, šio metabolito koncentracija kraujyje išlieka nedidelė.

Metotreksatas

Kartu vartojant levetiracetamo ir metotreksato buvo stebėtas sumažėjęs metotreksato klirensas, dėl ko padidėjo/pailgėjo metotreksato koncentracija kraujyje iki potencialiai pavojingo toksinio lygio.

Pacientams, kartu vartojantiems šių abiejų vaistinių preparatų, reikia atidžiai stebėti metotreksato ir levetiracetamo kiekius kraujyje.

Geriamieji kontraceptikai ir kitos farmakokinetinės sąveikos

Kasdien vartojamas levetiracetamas (po 1000 mg per parą) neturėjo įtakos geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio) farmakokinetikai; hormonų (liuteinizuojančio hormono ir progesterono) kiekis nepakito. Levetiracetamas (dozėmis iki 2000 mg per parą) neturėjo įtakos digoksino ir varfarino farmakokinetikai; protrombino laikas nepakito. Digoksinas, geriamieji kontraceptikai ir varfarinas neveikė kartu vartojamo levetiracetamo farmakokinetikos.

Alkoholis

Duomenų apie levetiracetamo sąveiką su alkoholiu nėra.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims turi būti suteikta specialisto konsultacija. Jeigu moteris planuoja pastoti, gydymą levetiracetamu būtina peržiūrėti. Kaip ir su visais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais, reikia vengti nutraukti levetiracetamo vartojimą staiga, nes tai gali sukelti priepuolių proveržį, kurio pasekmės moteriai ir negimusiam vaikui gali būti pavojingos. Kai įmanoma, pirmenybę reikia teikti monoterapijai, nes gydymas keliais priešepilepsiniais vaistiniais preparatais gali būti susijęs su didesne įgimtų apsigimimų rizika negu monoterapija, priklausomai nuo to, kokie kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai yra skiriami.

Nėštumas

Vaistiniams preparatams esant rinkoje gautas didelis kiekis duomenų apie nėščias moteris, kurios buvo gydomos levetiracetamo monoterapija (duomenys daugiau nei apie 1800 nėščių moterų, tarp kurių daugiau nei 1500 ekspoziciją patyrė per pirmąjį trimestrą), nerodo didelių įgimtų apsigimimų rizikos padidėjimo. Yra tik nedidelis kiekis duomenų apie vaikus, kurie taikant monoterapiją patyrė levetiracetamo ekspoziciją *in utero*, nervų sistemos vystymąsi. Tačiau esami epidemiologiniai tyrimai (su maždaug 100 vaikų) nerodo, kad nervų sistemos vystymosi sutrikimų arba vėlavimo rizika padidėtų.

Jei atlikus atidų įvertinimą manoma, kad kliniškai reikalinga, levetiracetamas gali būti vartojamas nėštumo metu. Tokiu atveju rekomenduojama vartoti mažiausią veiksmingą dozę.

Fiziologiniai pakitimai nėštumo metu gali paveikti levetiracetamo koncentraciją. Nėštumo metu levetiracetamo koncentracija plazmoje sumažėjo. Šis sumažėjimas yra labiau išreikštas trečiuoju nėštumo trimestru (iki 60 % nuo pradinės koncentracijos prieš nėštumą). Būtina užtikrinti tinkamą nėščių moterų, gydomų levetiracetamu, stebėjimą.

Žindymas

Levetiracetamas išsiskiria į motinos pieną. Todėl kūdikio žindyti nerekomenduojama. Tačiau jei gydymas levetiracetamu žindymo metu yra reikalingas, gydymo nauda ir keliamas pavojus turi būti apsvarstyti, atsižvelgiant į žindymo svarbą.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė jokio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Klinikinių duomenų nėra, galimas pavojus žmogui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Levetiracetamas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai.

Kai kuriems pacientams dėl skirtingo atskirų individų jautrumo gali pasireikšti somnolencija ar kiti su centrine nervų sistema susiję simptomai, ypač pradėjus gydymą ar padidinus dozę. Todėl tokiems pacientams rekomenduojama būti atsargiems, kai jie atlieka įgūdžių reikalaujančias užduotis, pvz.,

vairuoja transporto priemones ar dirba su mechanizmais. Pacientams reikia nurodyti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų tol, kol neįsitikins, kad tokie veiksmai nėra sutrikę.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas, somnolencija, galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Toliau pateikti nepageidaujamų reiškinių duomenys yra paremti apibendrinta placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tiriamos visos indikacijos ir dalyvavo 3416 pacientų, gydytų levetiracetamu, analize. Šie duomenys papildyti gautaisiais vartojus levetiracetamą atitinkamų atvirų pratęsimo tyrimų metu, taip pat ir vaistiniui preparatui patekus į rinką. Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas, somnolencija, galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Kadangi yra nedaug duomenų apie į veną leidžiamo levetiracetamo ekspoziciją, o ber burną vartojamo ir į veną leidžiamo vaisto farmacinės formos yra biologiškai ekvivalentiškos, toliau pateikiami į veną leidžiamo levetiracetamo saugumo duomenys paremti per burną vartojamo vaisto duomenimis.

Nepageidaujamų reakcijų išvardijimas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos klinikinių tyrimų (suaugusiųjų, paauglių ir vaikų ir kūdikių >1 mėn.) metu ir vaistui patekus į rinką, yra išvardytos toliau pateikiamoje lentelėje pagal organų sistemų klases bei pagal dažnį. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka ir jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai reti ($< 1/10\ 000$).

<u>Organų sistemų klasės pagal MedDRA</u>	<u>Dažnumo kategorija</u>			
	<u>Labai dažni</u>	<u>Dažni</u>	<u>Nedažni</u>	<u>Reti</u>
<u>Infekcijos ir infestacijos</u>	Nazofaringitas			Infekcija
<u>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</u>			Thrombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitozė
<u>Imuninės sistemos sutrikimai</u>				Reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiiais simptomais (angl., Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS), padidėjęs jautrumas (įskaitant angioneurozinę edemą ir anafilaksiją)
<u>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</u>		Anoreksija	Kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas	Hiponatremija
<u>Psichikos sutrikimai</u>		Depresija, priešiškus/ agresija	Bandymas žudyti, suicidinės mintys,	Įvykdyta savižudybė,

		, nerimas, nemiga, nervingumas/irzlumas	psichoziniai sutrikimai, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimo būseną, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas	asmenybės sutrikimas, pakitęs mąstymas, deliras
<u>Nervų sistemos sutrikimai</u>	Somnolencija, galvos skausmas	Traukuliai, pusiausvyros sutrikimai, galvos svaigimas, letargija, drebulys	Amnezija, atminties pablogėjimas, sutrikusi koordinacija/ataksija, parestezija, dėmesio sutrikimai	Choreoatetozė, diskinezija, hiperkinezija, eisenos sutrikimas, encefalopatija
<u>Akių sutrikimai</u>			Diplopija, sutrikęs regėjimas	
<u>Ausų ir labirintų sutrikimai</u>		Galvos svaigimas (vertigo)		
<u>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</u>		Kosulys		
<u>Virškinimo trakto sutrikimai</u>		Pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, vėmimas, pykinimas		Pankreatitas
<u>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</u>			Pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai	Kepenų nepakankamumas, hepatitas
<u>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</u>		Bėrimas	Alopecija, egzema, niežulys	Toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso-Džonsono sindromas, daugiaformė eritema
<u>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</u>			Raumenų silpnumas, mialgija	Rabdomiolizė ir kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje*
<u>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</u>				Ūminis inkstų pažeidimas
<u>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</u>		Astenija/nuovargis		
<u>Sužalojimai, apsinuodijimai</u>			Susižalojimas	

<u>i ir procedūrų komplikacijos</u>				
-------------------------------------	--	--	--	--

* Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Anoreksijos išsivystymo rizika yra didesnė, jei levetiracetamas skiriamas kartu su topiramatu. Nustatyti keletas alopecijos atvejų, kai nutraukus gydymą levetiracetamu, plaukai ataugo. Kai kuriais pancitopenijos atvejais buvo nustatytas kaulų čiulpų slopinimas.

Encefalopatijos atvejai paprastai pasireiškė gydymo pradžioje (praėjus nuo kelių dienų iki kelių mėnesių) ir išnyko nutraukus gydymą.

Vaikų populiacija

Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 190 pacientų nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. Šešiasdešimt (60) iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Placebo kontroliuojamų ir atvirų pratęsimo tyrimų metu 645 pacientai nuo 4 iki 16 metų amžiaus buvo gydomi levetiracetamu. 233 iš šių pacientų buvo gydomi levetiracetamu placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Abiejose šiose vaikų amžiaus grupėse šie duomenys yra papildyti vartojant levetiracetamą, jam patekus į rinką.

Be to, 101 jaunesnis kaip 12 mėnesių kūdikis dalyvavo peregistraciniame saugumo tyrime. Jaunesniems kaip 12 mėnesių kūdikiams, sergantiems epilepsija, jokių naujų levetiracetamo vartojimo saugumo problemų nenustatyta.

Levetiracetamo nepageidaujamų reakcijų duomenys paprastai yra panašūs visose amžiaus grupėse ir visose patvirtintose epilepsijos indikacijose. Placebo kontroliuojamų tyrimų vaisto saugumo analizė vaikams atitiko suaugusiųjų, gydytų levetiracetamu, saugumo duomenis, išskyrus elgesio ir psichikos nepageidaujamas reakcijas, kurios vaikams pasireiškė dažniau negu suaugusiesiems. Vėmimas (labai dažnai 11,2%), susijaudinimas (dažnai 3,4%), nuotaikos svyravimai (dažnai 2,1%), emocinis nepastovumas (dažnai 1,7%), agresija (dažnai 8,2%), nenormalus elgesys (dažnai 5,6%) ir letargija (dažnai 3,9%) 4-16 metų amžiaus vaikams ir paaugliams pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse. Irzlumas (labai dažnai 11,7%) ir sutrikusi koordinacija (dažnai 3,3%) kūdikiams ir vaikams nuo 1 mėn. iki mažiau kaip 4 metų amžiaus pasireiškė dažniau negu kitose amžiaus grupėse ar bendruose saugumo duomenyse.

Dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame vaikų saugumo įvertinimo tyrime, atliktame naudojant ne mažesnio saugumo nustatymo modelį, buvo vertinamas kognityvinis ir neuropsichologinis levetiracetamo poveikis 4-16 metų vaikams, sergantiems židinine epilepsija. Nustatyta, kad levetiracetamas nesiskyrė nuo placebo (nebuvo mažiau saugus) lyginant Leiter-R dėmesio ir atminties indeksą, atminties atrankos sudėtinį indeksą su baziniu tiriamiesiems. Elgsenos ir emocinės būklės tyrimai parodė pacientų agresyvumo didėjimą, gydant levetiracetamu, kuris buvo įvertintas standartizuotu sisteminiu būdu, naudojant patvirtintą klausimyną (Achenbach vaikų elgsenos skalę). Tačiau pacientų, vartojusių levetiracetamą ilgalaikiame atviraime stebėjimo tyrime, elgsenos ir emocinio funkcionavimo blogėjimo nestebėta, o konkrečiai agresyvumo rodikliai nebuvo blogesni nei pradžioje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Perdozavusį Matever pacientą gali apimti somnolencija, ažitacija, pasireikšti agresyvumas, sutrikti sąmonė, vystytis kvėpavimo slopinimas ir prasidėti koma.

Pagalba perdozavimo atveju

Specifinio levetiracetamo priešnuodžio nėra. Perdozavimo gydymas yra simptominis, galima atlikti hemodializę. Hemodializės metu pašalinama apie 60% levetiracetamo ir 74% pirminio metabolito.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: – priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, kiti priešepilepsiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – N03AX14.

Veiklioji medžiaga – levetiracetamas yra pirolidono darinys (α -etil-2-okso-1-pirolidino acetamido S-enantiomeras), kurio cheminė struktūra yra kitokia nei kitų priešepilepsinių vaistinių preparatų veikliųjų medžiagų.

Veikimo mechanizmas

Levetiracetamo veikimo mechanizmas dar nėra galutinai iširtas. *In vitro* ir *in vivo* atlikti tyrimai leidžia daryti prielaidą, kad levetiracetamas nesutrikdo pagrindinių ląstelės charakteristikų ir normalios neurotransmisijos.

In vitro atlikti tyrimai rodo, kad levetiracetamas veikia Ca^{++} koncentraciją neurone, iš dalies slopindamas N-tipo kalcio sroves ir mažindamas Ca^{++} atsipalaidavimą iš jo atsargų neurone. Be to, jis iš dalies slopina cinko ir β -karbolinų indukuotas GASR ir glicino valdomas sroves. Ir dar, *in vitro* tyrimais nustatyta, kad levetiracetamas jungiasi su tam tikra graužikų smegenų audinio vieta. Ši jungimosi vieta yra sinapsinės pūslelės baltymas 2A, kuris, manoma, dalyvauja pūslelės sintezėje ir neurotransmiterių egzocitozėje. Levetiracetamas ir jam struktūriškai giminingi analogai išsidėsto tam tikra eile pagal jų afinitetą jungčiai su sinapsinės pūslelės baltymu 2A. Šio afiniteto laipsnis koreliuoja su junginių prieštraukuliniu apsauginiu aktyvumu, naudojant audiogeninį epilepsijos modelį su pelėmis. Tokie tyrimai leidžia manyti, kad sąveika tarp levetiracetamo ir sinapsinės pūslelės baltymo 2A gali nulemti vaisto priešepilepsinio veikimo mechanizmą.

Farmakodinaminis poveikis

Levetiracetamo priešepilepsinio poveikio spektras yra platus. Nustatyta, kad, naudojant gyvūnų židinių ir pirminių generalizuotų epilepsijos priepuolių modelius, jis apsaugo nuo priepuolių, neturi priepuolius provokuojančio (prokonvulsinio) poveikio. Pirminis metabolitas yra neveiksmingas. Vaisto veiksmingumas žmonėms tiek židininės, tiek ir generalizuotos epilepsijos sąlygomis (epilepsiforminė iškrova/fotoparoksizminis atsakas) patvirtino platų levetiracetamo farmakologinio poveikio spektrą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Papildomas suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo 4 metų amžiaus, sergančių epilepsija, židinių traukulių priepuolių su ar be antrinės generalizacijos gydymas:

Suaugusiesiems levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 3 dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose su 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg per parą, skiriant 2 padalintomis dozėmis, kai gydymo trukmė buvo iki 18 savaičių. Apibendrinta analizė parodė, kad pacientų, kuriems 50% ir daugiau nuo pradinio lygio sumažėjo dalinių traukulių priepuolių dažnis per savaitę, esant

nuolatinėms dozėms (12/14 savaičių), dalis buvo 27,7%, 31,6% ir 41,3%, naudojusį 1000, 2000 ir 3000 mg levetiracetamo atitinkamai ir 12,6% pacientų su placebo.

Vaikų populiacija

Vaikams (nuo 4 iki 16 m.) levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 198 pacientai ir gydymas truko 14 savaičių. Šiame tyrime pacientams levetiracetamas buvo skiriamas fiksuota 60 mg/kg/per parą (du kartus per parą) doze. 44,6% levetiracetamu gydytų pacientų ir 19,6% placebo pacientų židinių traukulių priepuolių dažnis per savaitę sumažėjo 50% ar daugiau, palyginti su pradiniu lygiu. 11,4% stabiliai gydytų pacientų neturėjo traukulių per paskutinius 6 mėnesius ir 7,2% nebuvo traukulių bent 1 metus. 35 jaunesni kaip 1 metų kūdikiai su židininiais (daliniiais) epilepsijos priepuoliais, iš kurių tik 13 buvo jaunesni kaip 6 mėn., dalyvavo placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose.

Monoterapija, gydant židinių traukulių priepuolius su ar be antrinės generalizacijos pacientams nuo 16 metų amžiaus, kuriems naujai diagnozuota epilepsija.

Levetiracetamo veiksmingumas monoterapijoje buvo įrodytas dvigubai koduotame, lygiagrečių grupių, palyginamojoje su kontroliuojamo atspalaidavimo (CR) karbamazepinu tyrime su 576 pacientais (16 metų ir vyresniais), kuriems naujai arba neseniai diagnozuota epilepsija. Pacientai turi turėti nesukeltus židinius traukulius arba tik su generalizuotais toniniais-kloniniais traukuliais. Pacientai buvo randomizuoti į karbamazepino CR 400–1200 mg/per parą arba levetiracetamo 1000–3000 mg/per parą grupes, gydymo trukmė – iki 121 savaitės priklausomai nuo atsako.

Šeši mėnesiai be traukulių buvo pasiekta 73,0% levetiracetamu gydytų pacientų ir 72,8% karbamazepinu CR gydytų pacientų, koreguotas absoliutus skirtumas tarp gydymų yra 0,2% (95% PI: -7,8 8,2). Daugiau nei pusei tiriamųjų nebuvo traukulių 12 mėnesių (56,6% ir 58,5% tiriamųjų atitinkamai su levetiracetamu ir karbamazepinu CR).

Tyrime, atspindinčioje klinikinę patirtį, kartu skiriamų priešepilepsinių vaistinių preparatų vartojimą galima nutraukti ribotam skaičiui pacientų, kurie buvo papildomai gydyti levetiracetamu (36 suaugusieji pacientai iš 69).

Papildomas suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus, sergančių jaunatvine mioklonine epilepsija, miokloninių traukulių gydymas.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamoje 16 savaičių trukmės tyrime su 12 metų amžiaus ir vyresniais pacientais, kenčiančiais nuo idiopatinės generalizuotos epilepsijos su miokloniniais traukuliais, esant įvairiems sindromams. Dauguma pacientų sirgo jaunatvine mioklonine epilepsija.

Šiame tyrime levetiracetamo dozė buvo 3000 mg/per parą, skiriama per 2 kartus.

58,3% levetiracetamu gydytų pacientų ir 23,3% placebo pacientų mažiausiai 50% sumažėjo dienų, kai įvyksta miokloniniai traukuliai. Esant nepertraukiamam, ilgalaikiam gydymui, 28,6% pacientų neturėjo miokloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 21,0% pacientų neturėjo traukulių bent 1 metus.

Papildoma terapija, gydant suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 metų amžiaus su idiopatine generalizuota epilepsija, pirminius generalizuotus toninius-kloninius traukulius.

Levetiracetamo veiksmingumas buvo įrodytas 24 savaičių trukmės dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuri apima suaugusiuosius, paauglius ir ribotą skaičių vaikų, sergančių idiopatine generalizuota epilepsija su pirminiais generalizuotais toniniais-kloniniais (PGTK) traukuliais, esant įvairiems sindromams (jaunatvinei miokloninei epilepsijai, jaunatvinei ir vaikų epilepsinei absencijai arba epilepsijai su „Grand Mal“ traukuliais pabundant). Šiame tyrime levetiracetamo dozė buvo 3000 mg/per parą suaugusiesiems arba 60 mg/kg/per parą vaikams, dozė buvo dalijama į 2 dalis.

72,2% levetiracetamu gydytų pacientų ir 45,2% placebo pacientų 50% ar daugiau sumažėjo PGTK traukulių dažnis per savaitę. Esant nepertraukiamam ilgalaikiam gydymui, 47,4% pacientų neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 6 mėnesius, o 31,5% neturėjo toninių-kloninių traukulių bent 1 metus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Levetiracetamo farmakokinetinės savybės nustatytas davus jo gerti. Vienkartinė 1500 mg levetiracetamo dozė, ištirpinta 100 ml tinkamo skysčio ir ilgiau negu 15 min. švirkščijama į veną yra bioekvivalentiška geriamajai 1500 mg dozei, kurią sudaro trys 500 mg tabletės.

Buvo vertinama iki 4000 mg dozės, ištirpintos 100 ml 0,9% natrio chlorido tirpalo, ilgesnė negu 15 min. infuzija į veną ir iki 2500 mg dozės, ištirpintos 100 ml 0,9% natrio chlorido tirpalo, ilgesnė negu 5 min. infuzija į veną. Farmakokinetiniai ir saugumo duomenys nerodo jokių saugumo pavojų.

Levetiracetamas yra gerai tirpus ir skvarbus junginys. Jo farmakokinetinis profilis yra tiesinis; svyravimai, tiek imant atskirą individą, tiek ir jų grupes, yra nedideli. Vartojant vaisto kartotiniai, jo klirensas nesikeičia. Nuo laiko nepriklausančios levetiracetamo farmakokinetinės savybės patvirtintos taip pat 4 dienas infuzuojant į veną po 1500 mg dozę 2 kartus per parą.

Duomenų apie kokį nors lyties, rasės ar paros laiko poveikį vaisto farmakokinetikai nėra. Sveikų savanorių ir epilepsija sergančių pacientų organizme vaisto farmakokinetika yra panaši.

Suaugusieji ir paaugliai

Pasiskirstymas

Maksimali koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) nustatyta 17 asmenų po vienkartinės 1500 mg dozės infuzijos į veną, kuri truko ilgiau negu 15 min., buvo 51 ± 19 $\mu\text{g/ml}$ (aritmetinis vidurkis \pm standartinė paklaida).

Duomenų apie pasiskirstymą žmogaus organizmo audiniuose nėra.

Nei levetiracetamas, nei jo pirminis metabolitas reikšmingai nesijungia su kraujo plazmos baltymais (<10%). Levetiracetamo pasiskirstymo tūris yra apie 0,5-0,7 l/kg – vertė, artima bendram organizmo vandens tūriui.

Biotransformacija

Žmogaus organizme levetiracetamas mažai metabolizuojamas. Pagrindinis metabolizmo kelias (24% dozės) yra acetamido grupės fermentinė hidrolizė. Pirminio metabolito (ucb L057) susidaryme kepenų citochromo P₄₅₀ izoformos nedalyvauja. Levetiracetamo acetamido grupės hidrolizė nustatoma daugelyje audinių, įskaitant ir kraujo ląsteles. Metabolitas ucb L057 yra farmakologiškai neaktyvus.

Taip pat buvo identifikuoti du kiti minoriniai metabolitai. Pirmasis iš jų susidaro hidroksilinant pirolidono žiedą (1,6% dozės), antrasis – atveriant pirolidono žiedą (0,9% dozės). Kiti neidentifikuoti komponentai sudarė tik 0,6% suvartotos dozės.

Nei levetiracetamo, nei jo pirminio metabolito enantiomerinė interkonversija (t.y. vieno enantiomero virtimas kitu) *in vivo* sąlygomis neaptikta.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad levetiracetamas ir jo pirminis metabolitas neslopina pagrindinių žmogaus kepenų citochromo P₄₅₀ izoformų (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 1A2), gliukurono transferazės (UGT1A1 ir UGT1A6) ir epoksido hidroksilazės veiklos. Be to, *in vitro* levetiracetamas neveikia valproinės rūgšties gliukuronizacijos.

Žmonių hepatocitų kultūroje levetiracetamas turėjo mažą arba neturėjo jokio poveikio CYP1A2, SULT1E1 ar UGT1A1. Levetiracetamas silpnai sužadina CYP2B6 ir CYP3A4. Tarpusavio sąveikos tyrimų *in vitro* ir *in vivo* su geriamaisiais kontraceptikais, digoksinu ir varfarinu duomenys rodo, kad reikšmingas fermentų sužadinimas *in vivo* yra mažai tikėtinas. Todėl Matever sąveika su kitomis medžiagomis arba atvirkščiai yra mažai tikėtina.

Eliminacija

Levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas suaugusiesiems buvo 7 ± 1 val. ir nekito keičiant dozę, vartojimo būdą ar vartojant vaistą kartotinais. Vidutinis suminis klirensas buvo 0,96 ml/min/kg.

Pagrindinis vaisto išsiskyrimo kelias – su šlapimu (vidutiniškai 95% išgertos dozės; per 48 valandas išsiskyrė apie 93% vaisto dozės). Tik 0,3% vaisto dozės išsiskiria su išmatomis.

Kumuliacinė levetiracetamo ir jo pirminio metabolito eliminacija su šlapimu per pirmąsias 48 valandas sudarė atitinkamai 66% ir 24% dozės.

Levetiracetamo ir ucb L057 inkstų klirensas buvo atitinkamai 0,6 ir 4,2 ml/min./kg, vadinasi, levetiracetamas išsiskiria glomerulų filtracijos būdu su vėlesne kanalėlių reabsorbcija. Be to, pirminis metabolitas be glomerulų filtracijos taip pat išsiskiria ir aktyvia sekrecija per inkstų kanalėlius. Levetiracetamo eliminacija koreliuoja su kreatinino klirensu.

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms pusinės eliminacijos laikas pailgėja apie 40% (nuo 10 iki 11 valandų). Tai priklauso nuo šiai populiacijai būdingo inkstų funkcijos susilpnėjimo (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Ir levetiracetamo, ir jo pirminio metabolito menamas organizmo klirensas koreliuoja su kreatinino klirensu. Todėl pacientams, kuriems yra vidutinio ar sunkaus laipsnio inkstų nepakankamumas, Matever dozės rekomenduojama koreguoti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiesiems tiriamiesiems, sergantiems galutine (anurine) inkstų ligos stadija, pusinės eliminacijos laikas tarp dializių ir dializės metu buvo atitinkamai apytiksliai 25 ir 3,1 val.

Fracinis levetiracetamo pašalinimas per standartinę 4 valandų hemodializės procedūrą buvo 51%.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tiriamiesiems, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikšmingų levetiracetamo klirenso pokyčių nenustatyta. Daugumai tiriamųjų, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, levetiracetamo klirensas dėl kartu esančio inkstų funkcijos sutrikimo sumažėjo daugiau nei 50% (žr. 4.2 sk skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikai (nuo 4 iki 12 metų)

Vaikams farmakokinetika vartojant į veną nebuvo tirta. Tačiau, remiantis levetiracetamo farmakokinetine charakteristika, suaugusių farmakokinetika vartojant į veną ir vaikų farmakokinetika geriant, levetiracetamo ekspozicija (AUC) turėtų būti panaši 4-12 metų vaikams vartojant į veną ar geriant.

Epilepsija sergantiems vaikams (6-12 metų amžiaus) davus gerti vienkartinę dozę (20 mg/kg kūno svorio), levetiracetamo pusinės eliminacijos laikas buvo 6 val. Perskaičiavus klirensą pagal kūno svorį, vaikų jis yra apie 30% didesnis nei epilepsija sergančių suaugusiųjų.

Epilepsija sergantiems 4-12 metų vaikams duodant gerti vaisto (20-60 mg/kg kūno svorio per parą) kartotinais, levetiracetamas absorbavosi greitai. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje išgėrus vaisto buvo po 0,5-1 valandos. Buvo nustatyta dozės ir koncentracijos kraujo plazmoje bei ploto po koncentracijos kitimo kreivė (AUC) didėjimo tiesinė priklausomybė. Pusinės eliminacijos laikas buvo apie 5 val. Menamas organizmo klirensas - 1,1 ml/min./kg kūno svorio.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių levetiracetamo ikiklinikinių farmakologinių saugumo, genotoksinio, kancerogeninio poveikio tyrimų duomenimis, tam tikro pavojaus žmogui preparatas nekelia. Nepageidaujamos reakcijos, kurios nepastebėtos klinikinių tyrimų su žmonėmis metu, tačiau aptiktos žiurkėms ir mažesniu kiekiu pelėms esant ekspozicijos lygiui panašiam kaip ir žmogaus organizme ir kurios gali turėti reikšmės klinikinėje praktikoje, buvo kepenų pokyčiai, nurodantys adaptacinį atsaką: padidėjęs kepenų svoris, centrinių skilčių hipertrofija, riebalinė infiltracija ir kepenų fermentų suaktyvėjimas kraujo plazmoje.

Nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar dauginimosi funkcijai nebuvo stebima, kai tėvams ir F1 kartai buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²).

Žiurkėms buvo atlikti du embiono-vaisiaus vystymosi tyrimai, skiriant 400 mg/kg, 1200 mg/kg ir 3600 mg/kg per parą. Skiriant 3600 mg/kg/per parą tik viename iš dviejų embiono-vaisiaus vystymosi tyrimų kiek sumažėjo vaisiaus svoris, tai buvo susiję su nežymiais skeleto formavimosi nukrypimais/nedidelėmis anomalijomis. Didesnio embrionų mirtingumo ar apsigimimų dažnio nenustatyta. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL – *no observed adverse effect level*), buvo 3600 mg/kg/per parą palikuonių besilaukiančioms (12 kartų didesnės už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²) ir 1200 mg/kg/per parą vaisiui.

Atlikti keturi embriono-vaisiaus vystymosi tyrimai su triušiais, tiriant 200 mg/kg, 600 mg/kg, 800 mg/kg, 1200 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą dozes. 1800 mg/kg/per parą dozė pasižymėjo išreikštu toksiniu poveikiu patelėms ir vaisiaus masės sumažėjimu bei dažnesnėmis kardiovaskulinėmis ir skeleto anomalijomis. Dozė, nesukelianti pašalinių reiškinių (NOAEL) patelėms buvo <200 mg/kg/per parą, o vaisiui 200 mg/kg/per parą (tai atitinka maksimalią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²).

Perinatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimas buvo atliktas žiurkėms, skiriant 70 mg/kg, 350 mg/kg ir 1800 mg/kg per parą levetiracetamo dozes. NOAEL buvo ≥1800 mg/kg/per parą F0 patelėms ir F1 jauniklių išgyvenamumui, augimui ir vystymuisi iki nujunkymo (6 kartus didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²).

Žiurkių ir šunų ką tik atvestų palikuonių ir jauniklių tyrimais nustatyta, kad nepageidaujama įprastinio vystymosi ar brendimoreakcijų nebuvo, kai gyvūnams buvo duodama iki 1800 mg/kg kūno svorio per parą (6 – 17 kartų didesnė už didžiausią rekomenduojamą žmogui paros dozę pagal mg/m²).

Pavojaus aplinkai vertinimas (ERA)

Matever vartojant pagal preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį nepageidaujamo poveikio aplinkai nesitikima (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetatas trihidratas
Ledinė acto rūgštis
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Dėl mikrobiologinio užteršimo galimybės, preparatas turi būti suvartojamas iš karto po praskiedimo. Jeigu tirpalas nesuvartojamas iš karto, vartotojas atsako už vartojimo ir laikymo sąlygas, kurios turi būti tokios: tirpalą skiesti kontroliuojamose ir leistinose aseptinėse sąlygose; praskiestą tirpalą laikyti 2°C- 8°C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.
Vaistinio preparato laikymo sąlygos po praskiedimo nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5 ml stiklinis (I tipo) flakonas su bromobutilo kamščiu, uždarytu aliuminio nuplėšiamu dangteliu.
Kiekvienoje dėžutėje yra 10 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

1 lentelėje nurodyta Matever koncentrato paruošimo tvarka norint pasiekti reikiamą 500 mg, 1000 mg, 2000 mg arba 3000 mg paros dozę, padalintą į dvi dalis.

1 lentelė. Matever koncentrato paruošimo ir vartojimo tvarka

Dozė	Reikiamas koncentrato tūris	Skiediklio tūris	Infuzijos trukmė	Vartojimo dažnis	Paros dozė
250 mg	2,5 ml (pusė 5 ml flakono)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	500 mg/parą
500 mg	5 ml (vienas 5 ml flakonas)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	1000 mg/parą
1000 mg	10 ml (du 5 ml flakonai)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	2000 mg/parą
1500 mg	15 ml (trys 5 ml flakonai)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	3000 mg/parą

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui, bet koks nesuvartotas tirpalo kiekis turi būti sunaikintas.

Nustatyta, kad Matever koncentratas yra fiziškai suderinamas ir chemiškai stabilus mažiausiai 24 val., kai sumaišomas su žemiau išvardytais skiedikliais ir laikomas PVC maišeliuose kontroliuojamoje kambario 15-25° C temperatūroje.

Skiedikliai:

- Natrio chlorido (0,9%) injekcinis tirpalas
- Ringerio laktato injekcinis tirpalas
- 5% dekstrozės injekcinis tirpalas

Jei tirpale atsiranda nuosėdų arba pasikeičia jo spalva, vaistinio preparato vartoti negalima.
Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/711/030

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2011 m. spalio mėn. 3 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. Birželio mėn. 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AD), ATSAKINGAS (I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

20, 30, 50, 60, 100 tablečių dėžutė
grupinė pakuotė, kurioje yra 200 200 (2 x 100) [ISKAITANT MĖLYNAJĄ DĖŽUTĘ]

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 250 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio kraplako (E110). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

20 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
Grupinė pakuotė: 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS IŠPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) IŠPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Graikija
Tel.: +30 210 66 04 300
el. paštas: info@pharmathen.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Matever 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 (2 x 100) tablečių grupinė pakuotė, kurioje yra tarpinės pakuotės po 100 tablečių [BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS]

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 250 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio kraplako (E110). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 plėvele dengtų tablečių. Grupinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Graikija
Tel.: +30 210 66 04 300
el. paštas: info@pharmathen.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/711/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Matever 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS -2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Aluminio/ PVC/PE/PVDC lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 250 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pharmathen S.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 tablečių dėžutė
grupinė pakuotė, kurioje yra 200 200 (2 x 100) [ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ DĖŽUTĘ]**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 500 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių
Grupinė pakuotė: 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS(-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Graikija
Tel.: +30 210 66 04 300
el. paštas: info@pharmathen.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Matever 500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS -- ŽMONĖMS SUPRANTAMIGAUS SKAITOMAS DUOMENYSŲ

PC

SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 (2 x 100) tablečių grupinė pakuotė, kurioje yra tarpinės pakuotės po 100 tablečių [BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS]

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 500 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 plėvele dengtų tablečių. Grupinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Graikija
Tel.: +30 210 66 04 300
el. paštas: info@pharmathen.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/711/014

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Matever 500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Aluminio/ PVC/PE/PVDC lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 500 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pharmathen S.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 tablečių dėžutė
grupinė pakuotė, kurioje yra 200 (2 x 100) [IŠSKAITANT MĖLYNAJĄ DĖŽUTĘ]**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 750 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 750 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio kraplako (E110). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

20 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
80 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių
Grupinė pakuotė: 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Graikija
Tel.: +30 210 66 04 300
el. paštas: info@pharmathen.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. ĮPARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Matever 750 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 (2 x 100) tablečių grupinė pakuotė, kurioje yra tarpinės pakuotės po 100 tablečių [BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS]

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 750 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 750 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF aliuminio kraplako (E110). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 plėvele dengtų tablečių. Grupinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Graikija
Tel.: +30 210 66 04 300
el. paštas: info@pharmathen.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/711/022

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Matever 750 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Aluminio/ PVC/PE/PVDC lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 750 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pharmathen S.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**10, 20, 30, 50, 60, 100 tablečių dėžutė
grupinė pakuotė, kurioje yra 200 (2 x 100) [IŠSKAITANT MĖLYNAJĄ DĖŽUTĘ]**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 1000 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1000 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
20 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių
50 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
100 plėvele dengtų tablečių
Multipack: 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-I)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Graikija
Tel.: +30 210 66 04 300
el. paštas: info@pharmathen.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Matever 1000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

200 (2 x 100) tablečių grupinė pakuotė, kurioje yra tarpinės pakuotės po 100 tablečių [BE MĖLYNOSIOS DĖŽUTĖS]

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 1000 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1000 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

100 plėvele dengtų tablečių.
Grupinės pakuotės sudedamųjų dalių pardavinėti atskirai negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Graikija
Tel.: +30 210 66 04 300
el. paštas: info@pharmathen.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/711/029

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Matever 1000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Aluminio/ PVC/PE/PVDC lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 1000 mg plėvele dengtos tabletės
Levetiracetamum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pharmathen S.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

10 buteliukų dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Matever 100 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Levetiracetamum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 500 mg/5 ml levetiracetamo.
Kiekviename ml yra 100 mg levetiracetamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra ledinės acto rūgšties, injekcinio vandens, natrio acetato trihidrato, natrio chlorido.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

500 mg/5 ml

10 buteliukų koncentrato infuziniam tirpalui.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Praskiedus vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Prieš praskiedimą specialių laikymo sąlygų nėra. Paruoštas infuzinis tirpalas, laikomas 2°C – 8°C temperatūroje (šaldytuve).

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Graikija
Tel.: +30 210 66 04 300
el. paštas: info@pharmathen.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/711/030

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Matever 100 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

5 ml flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Matever 100 mg/ml sterilus koncentratas
Levetiracetamum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Praskiedus vartoti nedelsiant.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 mg/5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Matever 250 mg plėvele dengtos tabletės
Matever 500 mg plėvele dengtos tabletės
Matever 750 mg plėvele dengtos tabletės
Matever 1000 mg plėvele dengtos tabletės

Levetiracetamas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums ar Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Matever ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Matever
3. Kaip vartoti Matever
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Matever
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Matever ir kam jis vartojamas

Levetiracetamas yra vaistas nuo epilepsijos (vaistas epilepsijos priepuoliams gydyti).

Matever skiriamas:

- monoterapijai gydant tam tikrą epilepsijos formą, suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų, kuriems naujai diagnozuota epilepsija. Epilepsija - tai būklė, kai pacientams būna pasikartojantys traukulių priepuoliai. Levetiracetamas vartojamas esant epilepsijos formai, kada priepuolis iš pradžių paveikia tik vieną smegenų pusę, bet po to gali išplisti didesniame plote į abi smegenų puses (daliniai traukuliai su antrine generalizacija arba be jos). Levetiracetamą Jums gydytojas paskyrė siekdamas sumažinti priepuolių skaičių.
- papildomam gydymui su kitais vaistais nuo epilepsijos:
 - židininiais priepuoliams su antrine generalizacija ar be jos, suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir kūdikiams nuo 1 mėn amžiaus
 - miokloniniams traukuliams (trumpalaikiams staigiems raumenų ar raumenų grupių trūkčiojimams), suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus su juveniline mioklonine epilepsija
 - pirminiais generalizuotiems toniniais-kloniniams traukuliams (stipriems priepuoliams, kurių metu prarandama sąmonė), suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus, sergantiems idiopatine generalizuota epilepsija (manoma, kad ji turi genetinę priežastį).

2. Kas žinotina prieš vartojant Matever

Matever vartoti negalima

- Jeigu yra alergija levetiracetamui, pirolidono dariniams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Matever

- Kai Jūsų inkstų veikla sutrikusi, laikykitės savo gydytojo nurodymų. Jis/ji nuspręs, ar reikia patikslinti vaisto dozę.
- Jeigu pastebėjote, kad priepuoliai tapo sunkesni (pvz., padažnėjo), pasakykite gydytojui.
- Nedaugelis žmonių, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais, tokiais kaip Matever turėjo minčių apie savęs žalojimą arba savižudybę. Jeigu Jums yra bet kokie depresijos simptomai ir (arba) kyla mintys apie savižudybę, pasakykite gydytojui.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu kuris nors iš išvardytų šalutinių reiškinių tampa sunkus arba trunka ilgiau nei kelias dienas:

- Nenormalios mintys, dirglumas ar agresyvesnė reakcija nei įprastai arba jeigu Jūs ar Jūsų šeima ir draugai pastebite svarbių nuotaikos ar elgesio pokyčių.

Vaikams ir paaugliams

- Matever nėra skirtas monoterapijai gydyti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 16 metų.

Kiti vaistai ir Matever

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nevartokite makrogolio (vaisto, vartojamo laisvinti vidurius) vieną valandą prieš ir vieną po levetiracetamo vartojimo, nes gali sumažėti šio vaisto poveikis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju. Levetiracetamą nėštumo metu galima vartoti tik jeigu gydytojas, atidžiai įvertinęs, mano, jog tai reikalinga.

Nenutraukite gydymo iš pradžių neaptarusi to su gydytoju.

Apsigimimų pavojaus Jūsų vaisiui visiškai atmesti negalima.

Jei vartojate Matever, maitinti krūtimi nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei vairuojate ar dirbate kokiais nors įrankiais ar mechanizmais, būkite atsargūs, nes jis gali sukelti mieguistumą. Šis poveikis gali būti stipresnis, kai vaisto pradedama vartoti arba padidinama jo dozė. Nevairuokite ir nedirbkite su mechanizmais iki tol, kol nebus nustatyta, kad vaisto vartojimas neveikia gebėjimo atlikti šiuos darbus.

Matever 250 mg, 750 mg tablečių sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110)

Saulėlydžio geltonasis FCF (E110) dažas gali sukelti alergines reakcijas.

Kitų Matever tablečių stiprumų sudėtyje šios medžiagos nėra.

Matever 1000 mg tablečių sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių (pvz., laktozės), kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Matever

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gerkite tiek tablečių, kiek nurodė gydytojas.

Matever reikia vartoti 2 kartus per parą, vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare, kiekvieną parą maždaug tuo pačiu metu.

Monoterapija

- **Dozė suaugusiems ir paaugliams (nuo 16 metų amžiaus):**

Bendroji dozė: nuo 1000 mg iki 3000 mg kiekvieną parą.
Pirmą kartą pradėjus vartoti Matever, Jūsų gydytojas paskirs 2 savaites **mažesnę dozę** prieš paskiriant mažiausią bendrąją dozę.
Pavyzdžiui, jeigu paros dozė yra 1000 mg, Jūsų sumažinta pradinė dozė yra dvi 2 tabletės po 250 mg ryte ir 2 tabletes po 250 mg vakare.

Papildomas gydymas

- **Dozė suaugusiesiems ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis:**
Bendroji dozė: nuo 1000 mg iki 3000 mg kiekvieną parą.
Pavyzdžiui, jeigu paros dozė yra 1000 mg, turite išgerti po dvi 250 mg tabletes ryte ir dvi 250 mg tabletes vakare.
- **Dozė kūdikiams (nuo 1 mėnesio iki 23 mėn. amžiaus), vaikams (nuo 2 iki 11 metų amžiaus) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų amžiaus), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg:**
Gydytojas įvertinęs amžių, kūno svorį ir dozę, paskirs vartoti tinkamiausią Matever farmacinę formą.

Kūdikiams bei vaikams, jaunesniems kaip 6 metų, ir vaikams bei paaugliams (nuo 6 iki 17 metų amžiaus), sveriantiems mažiau nei 50 kg ir kai tabletėmis negalima pasiekti tikslios dozės, labiau tinka vartoti Matever 100 mg/ml geriamojo tirpalo.

Vartojimo metodas

Matever tabletes nurykite, užsigerdami pakankamu kiekiu skysčio (pvz., stikline vandens). Galite vartoti Matever valgio metu arba nevalgius. Išgėrus gali būti jaučiamas kartus levetiracetamo skonis.

Gydymo trukmė

- Matever skiriama ilgalaikiam gydymui. Vartokite Matever tiek, kiek nurodė Jūsų gydytojas.
- Nenutraukite gydymo, prieš tai nepasitarę su gydytoju, kadangi tai gali paskatinti traukulių atsiradimą.

Ką daryti pavartojus per didelę Matever dozę?

Matever perdozavimo nepageidaujami šalutiniai poveikiai yra mieguistumas, susijaudinimas, agresija, sumažėjęs budrumas, kvėpavimo slopinimas ir koma.
Jei išgėrėte daugiau tablečių nei turėtumėte, susisiekite su savo gydytoju. Jūsų gydytojas paskirs tinkamiausią įmanomą perdozavimo gydymą.

Pamiršus pavartoti Matever

Jei pamiršote išgerti vieną ar daugiau dozių, susisiekite su savo gydytoju.
Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Matever

Kaip ir gydant kitais vaistais nuo epilepsijos, siekiant išvengti priepuolių padažnėjimo.
Jeigu gydytojas nutars, kad Jums reikia nutraukti gydymą Matever, jis/ji Jus informuos kaip pamažu baigti gydytis Matever.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vykite į artimiausią greitosios pagalbos skyrių, jeigu pasireiškė:

- silpnumas, apsvaigimas ar galvos svaigimas arba sunkumas kvėpuoti, nes tai gali būti sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos požymiai
- veido, lūpų, liežuvio ir gerklės tinimas (Kvinkės edema)
- į gripą panašūs simptomai ir bėrimas ant veido, pereinantis į užsitęsusį bėrimą su aukšta temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje ir padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekis (eozinofilija) bei padidėję limfmazgiai (reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais [DRESS])
- simptomai, tokie kaip sumažėjęs šlapimo kiekis, nuovargis, pykinimas, vėmimas, sumišimas ir kojų, kulkšnių ar pėdų tinimas, nes tai gali būti staigaus inkstų funkcijos susilpnėjimo požymis
- odos bėrimas, kuris gali būti pūslinis, atrodyti panašus į taikinius (su tamsiais taškeliais centre, apsuptais šviesesniu apvadu ir tamsiu žiedu) (*daugiaformė eritema*)
- išplitęs bėrimas su pūslėmis ir besilupančia oda, ypač aplink burną, nosį, akis ir lyties organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*)
- sunkesnė forma, sukelianti odos lupimąsi didesniame nei 30% kūno paviršiaus plote (*toksinė epidermio nekrolizė*)
- sunkių psichikos pokyčių požymiai ar jei kas nors iš aplinkinių pastebi sumišimo, somnolencijos (mieguistumo), amnezijos (atminties netekimo), atminties pablogėjimo (užmaršumo), nenormalaus elgesio požymių ar kitų neurologinių požymių, įskaitant nevalingus ir nekontroliuojamus judesius. Tai gali būti encefalopatijos simptomai.

Dažniausiai pranešti šalutiniai poveikiai yra nazofaringitas, somnolencija (mieguistumas), galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Kai kurie iš šalutinių poveikių, pvz., mieguistumas, nuovargis ir galvos sukimasis, gali dažniau pasireikšti pradėjus gydyti arba padidinus dozę. Tačiau šie reiškiniai turėtų laikui bėgant sumažėti.

Labai dažni: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- nazofaringitas;
- somnolencija (mieguistumas), galvos skausmas.

Dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- anoreksija (apetito netekimas);
- depresija, priešiškus arba agresija, nerimas, nemiga, nervingumas arba irzlumas;
- traukuliai, pusiausvyros sutrikimas, galvos svaigimas (netvirtumo pojūtis), letargija (energijos ir entuziazmo trūkumas), tremoras (nevalingas drebulys);
- vertigo (sukimosi pojūtis);
- kosulys;
- pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija (nevirškinimas), vėmimas, pykinimas;
- bėrimas;
- astenija (nuovargis).

Nedažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių

- sumažėjęs trombocitų skaičius, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- kūno svorio netekimas, kūno svorio padidėjimas;
- bandymas žudyti ir mintys apie savižudybę, psichikos sutrikimas, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimas, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas;
- amnezija (atminties netekimas), atminties pablogėjimas (užmaršumas), sutrikusi koordinacija/ataksija (nesuderinti judesiai), parestezija (dilgčiojimas), dėmesio sutrikimas (koncentracijos netekimas);
- diplopija (dvejimasis akyse), neryškus matymas;
- padidėję/pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai;
- nuplikimas, egzema, niežulys;
- susižeidimas.

Reti: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių

- infekcija;
- visų tipų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas;
- sunkios alerginės reakcijos (vadinamasis DRESS sindromas, anafilaksinė reakcija [sunki ir reikšminga alerginė reakcija], Kvinkės edema [veido, lūpų, liežuvio ir gerklės tinimas]);
- natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- savižudybės, asmenybės sutrikimai (elgesio problemos), pakitęs mąstymas (lėtas mąstymas, gebėjimo koncentruotis stoka);
- kliesdėsiai;
- encefalopatija (išsamų simptomų aprašymą rasite poskyryje „Nedelsdami pasakykite gydytojui“);
- nekontroliuojami raumenų spazmai, apimantys galvą, liemenį ir galūnes, sunkumas kontroliuoti judesius, hiperkinezija (padidėjęs aktyvumas);
- pankreatitas;
- kepenų nepakankamumas, hepatitas;
- staigus inkstų funkcijos susilpnėjimas;
- odos bėrimas, kuris gali būti pūslinis, atrodyti panašus į taikinius (su tamsiais taškeliiais centre, apsuptais šviesesniu apvadu ir tamsiu žiedu) (*daugiaformė eritema*), išplitęs bėrimas su pūslėmis ir besilupančia oda, ypač aplink burną, nosį, akis ir lyties organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*), ir sunkesnė forma sukelianti odos lupimąsi didesniame nei 30% kūno paviršiaus plote (*toksinė epidermio nekrolizė*);
- rbdmiolizė (raumenų audinio irimas) ir susijęs kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje. Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais;
- šlubavimas arba sunkumas vaikščioti.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Matever

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Matever sudėtis

Veiklioji medžiaga yra levetiracetamas.

Vienoje Matever 250 mg tabletėje yra 250 mg, 500 mg, 750 mg arba 1000 mg levetiracetamo.

Vienoje Matever 500 mg tabletėje yra 500 mg levetiracetamo.

Vienoje Matever 750 mg tabletėje yra 750 mg levetiracetamo.

Vienoje Matever 1000 mg tabletėje yra 1000 mg levetiracetamo.

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės branduolyje: kalcio vandenilio fosfato dihidratas, mikrokristalinė celiuliozė, krosповидonas A, hidroksipropilceliuliozė (L).

250 mg:

Tabletės dengiančioje plėvelėje: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), talkas, propilenglikolis (E1520), dažiklių*.

500 mg:

Tabletės dengiančioje plėvelėje: hidroksipropilceliuliozė (E463), hipromeliozė (E464), propilenglikolis (E1520), sorbo rūgštis (E200), sorbitano monooleatas (E494), titano dioksidas (E171), vanilinas, dažiklių*.

750 mg:

Tabletės dengiančioje plėvelėje: hipromeliozė (E464), raudonasis geležies oksidas (E172), makrogolis / PEG 4000, titano dioksidas (E171), dažiklių*.

1000 mg:

Tabletės dengiančioje plėvelėje: hipromeliozė (E464), laktozė monohidratas, makrogolis / PEG 4000, titano dioksidas (E171).

* Dažikliai:

250 mg tabletė: indigo karmino aliuminio kraplakas (E132), saulėlydžio geltonasis FCF aliuminio kraplakas (E110), chinolino geltonojo aliuminio kraplakas (E104)

500 mg tabletė: chinolino geltonojo aliuminio kraplakas (E104)

750 mg tabletė: indigo karmino aliuminio kraplakas (E132), saulėlydžio geltonasis FCF aliuminio kraplakas (E110)

1000 mg tabletė: (papildomo dažiklio nėra).

Matever išvaizda ir kiekis pakuotėje

Matever 250 mg: Plėvele dengtos tabletės yra mėlynos, pailgos, abipus išgaubtos.

Matever 500 mg: Plėvele dengtos tabletės yra geltonos, pailgos, abipus išgaubtos.

Matever 750 mg: Plėvele dengtos tabletės yra rožinės, pailgos, abipus išgaubtos.

Matever 1000 mg: Plėvele dengtos tabletės yra baltos, pailgos, abipus išgaubtos.

Baltos nepermatomos aliuminio folijos PVC/PE/PVDC lizdinės plokštelės kartoninėse dėžutėse.

Matever tabletės yra supakuotos į lizdines plokšteles ir patalpintos į kartonines dėžutes, kuriose yra:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 ir grupinė pakuotė, kurioje yra 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 ir grupinė pakuotė, kurioje yra 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 ir grupinė pakuotė, kurioje yra 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 ir grupinė pakuotė, kurioje yra 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Pharmathen S.A.

Lietuva
SIA ELVIM

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

България

ACEpharma Ltd.
Тел.: +359 2862 9152

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti (Estonia)

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Alvogen ehf.
Tel: +354 522 2900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Matever 100 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui Levetiracetamas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums ar Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Matever ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Matever
3. Kaip vartoti Matever
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kai laikyti Matever
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Matever ir kam jis vartojamas

Levetiracetamas yra vaistas nuo epilepsijos (vaistas epilepsijos priepuoliams gydyti).

Matever skiriamas:

- monoterapijai gydant tam tikrą epilepsijos formą, suaugusiesiems ir paaugliams, vyresniems nei 16 metų, kuriems naujai diagnozuota epilepsija. Epilepsija - tai būklė, kai pacientams būna pasikartojantys traukulių priepuoliai. Levetiracetamas vartojamas esant epilepsijos formai, kada priepuolis iš pradžių paveikia tiksliai vieną smegenų pusę, bet po to gali išplisti didesniame plote į abi smegenų puses (daliniai traukuliai su antrine generalizacija arba be jos). Levetiracetamą Jums gydytojas paskyrė siekdamas sumažinti priepuolių skaičių.
- papildomam gydymui su kitais vaistais nuo epilepsijos:
 - gydant židininiais priepuoliams su antrine generalizacija ar be jos, suaugusiesiems, paaugliams, vaikams nuo 4 metų amžiaus
 - miokloniniais traukuliams, (trumpalaikiams staigiems raumenų ar raumenų grupių trūkčiojimams), suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus su juveniline mioklonine epilepsija
 - pirminiais generalizuotiems toniniais-kloniniais traukuliams, (stipriems priepuoliams, kurių metu prarandama sąmonė), suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų amžiaus, sergantiems idiopatine generalizuota epilepsija (manoma, kad ji turi genetinę priežastį).

Matever koncentratas yra alternatyvi vaisto forma pacientams, kai jie laikinai negali vaisto gerti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Matever

Matever vartoti negalima

- Jeigu yra alergija levetiracetamui, pirolidono dariniams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Matever

- Jeigu Jūsų inkstų veikla sutrikusi, laikykitės savo gydytojo nurodymų. Jis/ji nuspręs, ar reikia patikslinti vaisto dozę.

- Jeigu pastebėjote savo vaiko sulėtėjusį augimą arba netikėtą brendimą, pasakykite gydytojui.
- Nedaugelis žmonių, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistais, tokiais kaip Matever turėjo minčių apie savęs žalojimą arba savižudybę. Jeigu Jums yra bet kokie depresijos simptomai ir (arba) kyla mintys apie savižudybę, pasakykite gydytojui.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu kuris nors iš išvardytų šalutinių reiškinių tampa sunkus arba trunka ilgiau nei kelias dienas:

- Nenormalios mintys, dirglumas ar agresyvesnė reakcija nei įprastai arba jeigu Jūs ar Jūsų šeima ir draugai pastebite svarbių nuotaikos ar elgesio pokyčių.

Vaikams ir paaugliams

- Matever nėra skirtas monoterapijai gydyti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 16 metų.

Kiti vaistai ir Matever

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nevartokite makrogolio (vaisto, vartojamo laisvinti vidurius) vieną valandą prieš ir vieną po levetiracetamo vartojimo, nes gali sumažėti šio vaisto poveikis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju. Levetiracetamą nėštumo metu galima vartoti tik jeigu gydytojas, atidžiai įvertinęs, mano, jog tai reikalinga.

Nenutraukite gydymo iš pradžių neaptarusi to su gydytoju.

Apsigimimų pavojaus Jūsų vaisiui visiškai atmesti negalima.

Jei vartojate Matever, žindyti nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei vairuojate ar dirbate kokiais nors įrankiais ar mechanizmais, būkite atsargūs, nes Matever gali sukelti mieguistumą. Šis poveikis gali būti stipresnis, kai vaisto pradama vartoti arba padidinama jo dozė. Negalite vairuoti arba valdyti mechanizmų kol neįsitikinsite, kad šie gebėjimai nėra sutrikę.

Matever sudėtyje yra natrio

Vienoje didžiausioje vienkartinėje Matever koncentrato dozėje yra 57,21 mg natrio (pagrindinės maistinės druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2,86 % rekomenduojamo didžiausio per parą suvartotino druskos kiekio suaugusiems.

3. Kaip vartoti Matever

Gydytojas arba slaugytoja Jums sušvirkš Matever į veną.

Matever reikia vartoti 2 kartus per parą, vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare, kiekvieną parą maždaug tuo pačiu metu.

Švirkščiamoji vaisto forma pakeičia geriamąją vaisto formą. Jūs galite pereiti nuo vaisto vartojimo geriant prie švirkštimo iš karto, be dozės adaptacijos. Jūsų paros dozės ir vartojimo dažnumas nesikeičia.

Monoterapija

Dozė suaugusiems ir paaugliams (nuo 16 metų amžiaus):

Bendroji dozė: nuo 1000 mg iki 3000 mg kiekvieną parą.

Pirmą kartą pradėjus vartoti Matever, Jūsų gydytojas paskirs 2 savaites **mažesnę dozę** prieš paskiriant mažiausią bendrąją dozę.

Papildomas gydymas

Dozė suaugusiesiems ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų amžiaus), kurių kūno svoris 50 kg ir didesnis

Bendroji dozė: nuo 1000 mg iki 3000 mg kiekvieną parą.

Dozė vaikams (nuo 4 iki 11 metų amžiaus) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų amžiaus), kurių kūno svoris mažesnis nei 50 kg

Bendroji dozė: nuo 20 mg/kg kūno svorio iki 60 mg/kg kūno svorio kiekvieną parą.

Vartojimo metodas ir būdas

Matever skirtas leisti į veną. Rekomenduojama dozė turi būti skiedžiama mažiausiai 100 ml tinkamo skiediklio ir lėtai, ilgiau kaip 15 min. leidžiama į veną.

Gydytojams ir slaugytojams detali informacija apie tikslų Matever vartojimą pateikiama 6 skyriuje.

Gydymo trukmė

- Apie levotiracetamo švirkštimą į veną ilgiau kaip 4 dienas patyrimo nesukaupta.

Nustojus vartoti Matever

Kaip ir gydant kitais vaistais nuo epilepsijos, liautis gydyti Matever būtina iš lėto, siekiant išvengti priepuolių padažnėjimo.

Jeigu gydytojas nutars, kad Jums reikia nutraukti gydymą Matever, jis/ji Jus informuos kaip pamažu baigti gydytis Matever.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vykite į artimiausią greitosios pagalbos skyrių, jeigu pasireiškė:

- silpnumas, apsvaigimas ar galvos svaigimas arba sunkumas kvėpuoti, nes tai gali būti sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos požymiai
- veido, lūpų, liežuvio ir gerklės tinimas (Kvinkės edema)
- į gripą panašūs simptomai ir bėrimas ant veido, pereinantis į užsitęsusį bėrimą su aukšta temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje ir padidėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekis (eozinofilija) bei padidėję limfmazgiai (reakcija į vaistą, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais [DRESS])
- simptomai, tokie kaip sumažėjęs šlapimo kiekis, nuovargis, pykinimas, vėmimas, sumišimas ir kojų, kulkšnių ar pėdų tinimas, nes tai gali būti staigaus inkstų funkcijos susilpnėjimo požymis
- odos bėrimas, kuris gali būti pūslinis, atrodyti panašus į taikinius (su tamsiais taškeliais centre, apsuptais šviesesniu apvadu ir tamsiu žiedu) (*daugiaformė eritema*)
- išplitęs bėrimas su pūslėmis ir besilupančia oda, ypač aplink burną, nosį, akis ir lyties organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*)
- sunkesnė forma, sukelianti odos lupimąsi didesniame nei 30% kūno paviršiaus plote (*toksinė epidermio nekrolizė*)
- sunkių psichikos pokyčių požymiai ar jei kas nors iš aplinkinių pastebi sumišimo, somnolencijos (mieguistumo), amnezijos (atminties netekimo), atminties pablogėjimo (užmaršumo), nenormalaus elgesio požymių ar kitų neurologinių požymių, įskaitant nevalingus ir nekontroliuojamus judesius. Tai gali būti encefalopatijos simptomai.

Dažniausiai pranešti šalutiniai poveikiai yra nazofaringitas, somnolencija (mieguistumas), galvos skausmas, nuovargis ir galvos svaigimas. Kai kurie iš šalutinių poveikių, pvz., mieguistumas,

nuovargis ir galvos sukimasis, gali dažniau pasireikšti pradėjus gydyti arba padidinus dozę. Tačiau šie reiškiniai turėtų laikui bėgant sumažėti.

Labai dažni: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- nazofaringitas;
- somnolencija (mieguistumas), galvos skausmas.

Dažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- anoreksija (apetito netekimas);
- depresija, priešiškumas arba agresija, nerimas, nemiga, nervingumas arba irzlumas;
- traukuliai, pusiausvyros sutrikimas, galvos svaigimas (netvirtumo pojūtis), letargija (energijos ir entuziazmo trūkumas), tremoras (nevalingas drebulys);
- vertigo (sukimosi pojūtis);
- kosulys;
- pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija (nevirškinimas), vėmimas, pykinimas;
- bėrimas;
- astenija (nuovargis).

Nedažni: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių

- sumažėjęs trombocitų skaičius, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- kūno svorio netekimas, kūno svorio padidėjimas;
- bandymas žudyti ir mintys apie savižudybę, psichikos sutrikimas, nenormalus elgesys, haliucinacijos, pyktis, sumišimas, panikos priepuolis, emocinis nepastovumas/nuotaikos svyravimai, susijaudinimas;
- amnezija (atminties netekimas), atminties pablogėjimas (užmaršumas), sutrikusi koordinacija/ataksija (nesuderinti judesiai), parestezija (dilgčiojimas), dėmesio sutrikimas (koncentracijos netekimas);
- diplopija (dvejinimasis akyse), neryškus matymas;
- padidėję/pakitę kepenų funkcijos tyrimo rezultatai;
- nuplikimas, egzema, niežulys;
- raumenų silpnumas, mialgija (raumenų skausmas);
- susižeidimas.

Reti: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių

- infekcija;
- visų tipų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas;
- sunkios alerginės reakcijos (vadinamasis DRESS sindromas, anafilaksinė reakcija [sunki ir reikšminga alerginė reakcija], Kvinkės edema [veido, lūpų, liežuvio ir gerklės tinimas]);
- natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- savižudybės, asmenybės sutrikimai (elgesio problemos), pakitęs mąstymas (lėtas mąstymas, gebėjimo koncentruotis stoka);
- kliesdėsiai;
- encefalopatija (išsamų simptomų aprašymą rasite poskyryje „Nedelsdami pasakykite gydytojui“);
- nekontroliuojami raumenų spazmai, apimantys galvą, liemenį ir galūnes, sunkumas kontroliuoti judesius, hiperkinezija (padidėjęs aktyvumas);
- pankreatitas;
- kepenų nepakankamumas, hepatitas;
- staigus inkstų funkcijos susilpnėjimas;
- odos bėrimas, kuris gali būti pūslinis, atrodyti panašus į taikinius (su tamsiais taškeliais centre, apsuptais šviesesniu apvadu ir tamsiu žiedu) (*daugiaformė eritema*), išplitęs bėrimas su pūslėmis ir besilupančia oda, ypač aplink burną, nosį, akis ir lyties organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*), ir sunkesnė forma sukelianti odos lupimąsi didesniame nei 30% kūno paviršiaus plote (*toksinė epidermio nekrolizė*);

- rbdomiolizė (raumenų audinio irimas) ir susijęs kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje. Paplitimas reikšmingai didesnis japonams pacientams, lyginant su ne japonais pacientais;
- šlubavimas arba sunkumas vaikščioti.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Matever

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Matever sudėtis

Veiklioji medžiaga yra levetiracetamas. Kiekviename ml infuzinio tirpalo yra 100 mg levetiracetamo. Pagalbinės medžiagos yra: natrio acetato trihidratas, ledinė acto rūgštis, natrio chloridas, injekcinis vanduo.

Matever išvaizda ir kiekis pakuotėje

Matever koncentratas infuziniam tirpalui (Matever koncentratas) yra skaidrus, bespalvis, sterilus skystis.

Matever koncentratas tiekiamas 5 ml flakonuose, kartono dėžutėje yra 10 flakonų.

Registruotojas ir Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 65 06

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

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

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

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

Magyarország
Onkogen Kft.
Tel.: +36 70 310 1163

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

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

Deutschland

Nederland

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
Orion PharmaAB
Tel: 08- 623 64 40

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Nurodymai, kaip taisyklingai vartoti Matever, pateikti 3 skyriuje.

Viename Matever koncentrato flakone yra 500 mg levetiracetamo (5 ml koncentrato po 100 mg/ml). 1 lentelėje nurodyta Matever koncentrato paruošimo tvarka norint pasiekti reikiamą 500 mg, 1000 mg, 2000 mg arba 3000 mg paros dozę, padalytą į dvi dalis.

1 lentelė. Matever koncentrato paruošimo ir vartojimo tvarka

Dozė	Reikiamas koncentrato tūris	Skiediklio tūris	Infuzijos trukmė	Vartojimo dažnis	Paros dozė
250 mg	2,5 ml (pusė 5 ml flakono)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	500 mg/parą
500 mg	5 ml (vienas 5 ml flakonas)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	1000 mg/parą
1000 mg	10 ml (du 5 ml flakonai)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	2000 mg/parą
1500 mg	15 ml (trys 5 ml flakonai)	100 ml	15 minučių	2 kartus per parą	3000 mg/parą

Šis vaistas skirtas vienkartiniam vartojimui, nesuvarotą kiekį reikia sunaikinti.

Tinkamumo laikas atskiedus: mikrobiologiniu požiūriu atskiestas vaistas turi būti vartojamas nedelsiant. Nesuvarotus iš karto, už vaisto laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas; atskiesto vaisto, esant kontroliuojamoms ir patikimoms aseptinėms sąlygoms, 2-8° C temperatūrai, negalima laikyti ilgiau kaip 24 val.

Nustatyta, kad Matever koncentratas yra fizinėmis savybėmis suderinamas ir chemiškai stabilus mažiausiai 24 val., kai sumaišomas su žemiau išvardytas skiedikliais ir laikomas PVC maišeliuose kontroliuojamoje kambario 15-25° C temperatūroje.

Skiedikliai:

- natrio chlorido (0,9%) injekcinis tirpalas
- Ringerio laktato injekcinis tirpalas
- 5% dekstrozės injekcinis tirpalas