

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Matever 250 mg pilloli miksija b'rita  
Matever 500 mg pilloli miksija b'rita  
Matever 750 mg pilloli miksija b'rita  
Matever 1000 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Matever 250 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg levetiracetam.

*Sustanzi mhux attivi*

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.0025 mg sunset yellow FCF aluminium lake (E110).

### Matever 500 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg levetiracetam.

### Matever 750 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 750 mg levetiracetam.

*Sustanzi mhux attivi*

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.08 mg sunset yellow FCF aluminium lake (E110).

### Matever 1000 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 1000 mg levetiracetam.

*Sustanzi mhux attivi*

Kull pillola miksija b'rita fiha 3.8 mg lactose monohydrate.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

### Matever 250 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita blu, tawwalin, konvessi miż-żewġ naħat.

### Matever 500 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita sofor, tawwalin, konvessi miż-żewġ naħat.

### Matever 750 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita roża, tawwalin, konvessi miż-żewġ naħat.

## Matever 1000 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita bojod, tawwalin, konvessi miż-żewġ naħat.

### **4. TAGHRIF KLINIKU**

#### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Matever huwa indikat biex ikun użat bħala monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f' adulti u adolexxenti li għandhom minn 16 il-sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.

Matever huwa indikat biex ikun użat bħala parti mit-terapija

- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f' adulti, adolexxenti, tfal u trabi minn età ta' xahar b' epilessija.
- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip mijokloniċi f' adulti u adolexxenti minn 12 snin b' epilessija tat-tip Mijoklonika li tibda fiż-żgħożija
- Fit-trattament ta' aċċessjonijiet primarji u ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic f' adulti u adolexxenti minn 12 il-sena b' Epilessija Ġeneralizzata Idjopatika.

#### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

##### Pożoloġija

###### *Aċċessjonijiet tat-tip parzjali*

Id-dożaġġ rakkommandat għall-monoterapija (minn 16-il sena 'l fuq) u terapija miżjuda huwa l-istess; kif spjegat hawn taħt.

###### *L-indikazzjonijiet kollha*

*Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17 il-sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed.*

Id-doża tal-bidu hija ta' 500 mg darbtejn kuljum. Din id-doża tista' tibda tittiehed mill-ewwel ġumata tat-trattament. Madankollu, tista' tingħata doża inizjali aktar baxxa ta' 250 mg darbtejn kuljum abbażi tal-valutazzjoni tat-tabib tat-tnaqqis tal-aċċessjonijiet kontra l-effetti sekondarji potenzjali. Din tista' tiżdied għal 500 mg darbtejn kuljum wara ġimagħtejn.

Id-doża ta' kuljum tista' tiġi miżjuda jew mnaqqsa għal massimu ta' 1 500 mg darbtejn kuljum, skond ir-respons kliniku u skond kemm il-medicina tkun indrat mill-pazjent. Tibdil fid-doża jista' jsir kull ġimagħtejn sa erba' ġimgħat u tista' tiżdied jew titnaqqas b' 250 mg jew 500 mg darbtejn kuljum.

*Adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg u tfal minn età ta' xahar*

It-tabib għandu jikteb l-aktar għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa adattata skont il-piż, l-età u d-doża. Irreferi għas-sezzjoni *Popolazzjoni pedjatrika* għal aġġustamenti fid-dożaġġ ibbażati fuq il-piż.

##### Twaqqif

Jekk levetiracetam għandu jitwaqqaf hu rrikmandat li jitwaqqaf gradwalment (ez. f' adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg: tnaqqis ta' 500 mg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn sa erba' ġimgħat; f' trabi akbar minn 6 xhur, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg: it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 10 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn; f' trabi (ta' inqas minn 6 xhur): it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 7 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Anzjani (65 sena u fuqhom)*

Hu rrikkmandat li f' pazjenti anzjani li għandhom funzjoni mnaqqsa tal-kliewi, tiġi aġġustata d-doża (ara "Indeboliment tal-kliewi" hawn taħt).

### *Indeboliment tal-kliewi*

Id-doża li tingħata kuljum tiddependi mill-funzjoni tal-kliewi ta' kull pazjent individwali.

Għal pazjenti adulti, imxi ma' l-iskeda hawn taħt biex tkun tista' tagħmel tibdil fid-doża. Biex tuża din l-iskeda hemm bzonn tkun taf l-estimu tar-rata li biha titneħħa il-kreatinina ( $CL_{cr}$ ) f' ml/min fil-pazjent. Din ir-rata tista' tiġi kkalkulata mill-livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl), għal adulti u adolexxenti ta' 50 kg jew aktar, billi tuża din il-formula:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{eta` (sinn)}] \times \text{piż (kg)}}{72 \times \text{livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl)}} \times 0.85 \text{ għan-nisa}$$

Imbagħad,  $CL_{cr}$  huwa aġġustat għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) bħal hawn taħt:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ pazjent (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Regolar tad-doża f'pazjenti adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50kg b' indeboliment fil-kliewi:

Grupp	Rata ta' tneħħija tal-kreatinina (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Doża u frekwenza
Normali	≥ 80	500 sa 1 500 mg darbtejn kuljum
Hafifa	50-79	500 sa 1 000 mg darbtejn kuljum
Moderata	30-49	250 sa 750 mg darbtejn kuljum
Severa	< 30	250 sa 500 mg darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi li jagħmlu d-dijalizi <sup>(1)</sup>	-	500 to 1 000 mg darba kuljum <sup>(2)</sup>

(1) Doża kbira ta' 750 mg hija rrikkmandata fl-ewwel ġurnata tat-ttrattament b' levetiracetam.

(2) Wara id-dijalizi, hija rrikkmandata doża supplimentari ta' bejn 250 u 500 mg.

F' tfal b' indeboliment tal-kliewi, id-doża ta' levetiracetam għandha tiġi aġġustata skond il-funzjoni renali għaliex clearance ta' levetiracetam huwa marbut mal-funzjoni renali. Din ir-rekkomandazzjoni hija bażata fuq studju li sar f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi.

Il- $CL_{cr}$  f' ml/min/1.73 m<sup>2</sup> tista' tiġi kkalkulata mill-livell ta' kreatinina fis-serum (mg/dl), għal adolexxentiżgħar, tfal u trabi, billi tuża din il-formula (formula Schwartz):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Tul (ċm)} \times \text{ks}}{\text{Kreatinina fis-serum (mg/dl)}}$$

ks= 0.45 f' Trabi li twieldu fiż-żmien sa eta` ta' sena; ks= 0.55 f' Tfal sa inqas minn 13-il sena u fl' adolexxenti femminili; ks= 0.7 f' adolexxenti maskili

Aġġustament fid-doża f' pazjenti trabi, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg b' indeboliment fil-kliewi:

Grupp	Rata ta' tneħħija	Doża u frekwenza <sup>(1)</sup>
-------	-------------------	---------------------------------

	tal-krejinina (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Trabi ta' bejn xahar sa inqas minn 6 xhur	Trabi ta' bejn 6 sa 23-il xahar, tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg
Normali	≥ 80	7 sa 21 mg/kg (0.07 sa 0.21 ml/kg) darbtejn kuljum	10 sa 30 mg/kg (0.10 sa 0.30 ml/kg) darbtejn kuljum
Hafifa	50-79	7 sa 14 mg/kg (0.07 sa 0.14 ml/kg) darbtejn kuljum	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darbtejn kuljum
Moderat	30-49	3.5 sa 10.5 mg/kg (0.035 sa 0.105 ml/kg) darbtejn kuljum	5 sa 15 mg/kg (0.05 sa 0.15 ml/kg) darbtejn kuljum
Severa	< 30	3.5 sa 7 mg/kg (0.035 sa 0.07 ml/kg) (0.105 ml/kg) darbtejn kuljum	5 sa 10 mg/kg (0.05 sa 0.10 ml/kg) darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi jagħmlu d-dijalizi	--	7 sa 14 mg/kg (0.07 sa 0.14 ml/kg) darba kuljum (2) (4)	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darba kuljum (3) (5)

(1) Levetiracetam soluzzjoni orali għandha tintuża għal dozi taħt il-250 mg, għal dozi mhux multipli ta' 250 mg meta r-rikomandazzjoni tad-dożagġ ma jistax jintlaħaq billi jittiehdu pilloli multipli għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli.

(2) Doża kbira ta' 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) hija rrikkmandata fl-ewwel ġumata tat-trattament b'levetiracetam.

(3) Doża kbira ta' 15 mg/kg (0.15 ml/kg) hija rrikkmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

(4) Wara id-dijalizi, hija rrikkmandata doża supplimentari ta' bejn 3.5 u 7 mg/kg. (0.035 sa 0.07 ml/kg)

(5) Wara id-dijalizi, hija rrikkmandata doża supplimentari ta' bejn 5 u 10 mg/kg. (0.05 sa 0.10 ml/kg)

### *Indeboliment tal-fwied*

M'hemmx għalfejn tibdil fid-doża ta' pazjenti bi hsara hafifa għal moderata fil-fwied. F'pazjenti bi hsara severa fil-fwied, r-rata li biha titneħħa l-krejinina tista' taħbi il-veru nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk huwa rrikkmandat li meta r-rata li biha titneħħa l-krejinina tkun < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, għandu jkun hemm tnaqqis ta' 50 % tad-doża ta' kuljum.

### Popolazzjoni pedjatrika

It-tabib għandu jikteb l-iżjed għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa addatata, skond l-età, il-piż u d-doża.

Il-formulazzjoni tal-pilloli mhux addattata għall-użu fi trabi u tfal taħt is-6 snin. Is-soluzzjoni orali hija l-formulazzjoni preferita għall-użu f'din il-popolazzjoni. Barra minn hekk, id-doži li ssib tal-pilloli mhux addattati għat-trattament tal-bidu fit-tfal li jiżnu inqas minn 25 kg, għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu jew għat-tehdid ta' doži inqas minn 250 mg. F'dawn il-każi kollha msemmija hawn fuq, għandha tintuża s-soluzzjoni orali.

### *Monoterapija*

Is-sigurta' u l-effikaċja ta' Matever fi tfal u adolexxenti ta' taħt is-16-il sena bħala monoterapija ma gietx determinata.

Dejta mhux disponibbli.

*Adolexxenti (16 u 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed b' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja b'epilessija dijanjostikata ġdida. Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed.**

*Terapija miżjuda fit-trabi minn eta` ta' 6 sa 23 xahar, tfal (2 sa 11-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg*

Is-soluzzjoni orali hija l-formulazzjoni preferita għall-użu fit-trabi u tfal taħt is-6 snin.

Għal tfal minn 6 snin 'l fuq, soluzzjoni orali għandha tintuża għal doži taħt 250 mg, għal doži mhux multipli ta' 250 mg meta r-rikomandazzjoni tad-dożaġġ ma jistax jintlaħaq billi jittieħdu pilloli multipli u għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu.

L-inqas doża effettiva għandha tintuża għall-indikazzjonijiet kollha. Id-doża tal-bidu għal tifel jew adolexxenti ta' 25kg għandha tkun 250 mg darbtejn kuljum b' doża massima ta' 750 mg darbtejn kuljum.

Doża fi tfal ta' 50 kg jew iżjed hija l-istess bħal fl-adulti għall-indikazzjonijiet kollha. Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed* għall-indikazzjonijiet kollha.

*Terapija għat-trabi b'eta` minn xahar 1sa inqas minn 6 xhur*

Is-soluzzjoni orali hija l-għamla li għandha tintuża fit-trabi.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksiya b'rita jittieħdu mill-ħalq. Tiblaħhom ma biżżejjed ilma kemm ma' l-ikel u kif ukoll fuq stonku vojti. Wara li jittieħed mill-ħalq levetiracetam jista' jhalli togħma morra. Id-doża ta' kuljum tinqasam f'żewġ doži indaqs.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew derivattivi oħrajn ta' pyrrolidone, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati f' sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Indeboliment renali

Jista' jkun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża meta levetiracetam jingħata lil pazjenti bi ħsara fil-kliewi. F' każi fejn ikun hemm ħsara severa fil-fwied, huwa rrikmandat li jsir eżami tal-funzjoni tal-kliewi qabel ma tiġi deċiża d-doża (ara sezzjoni 4.2).

#### Ħsara akuta fil-kliewi

L-użu ta' levetiracetam kien assoċjat rament ħafna ma' ħsara akuta fil-kliewi, li seħhet minn ftit granet sa diversi xhur żmien mill-bidu.

#### Għadd ta' ċelloli fid-dem

Każijiet rari ta' għadd imnaqqsin ta' ċelloli fid-dem (newtropinja, agranulositozi, lukopinja, trombositopinja u pankositopinja) kienu deskritti b'konnessjoni mat-teħid ta' levetiracetam, ġeneralment fil-bidu tat-trattament. Għadd ta' ċelloli tad-dem kompletu huma rrikmandati f' pazjenti li jhossu debolezza importanti, deni, infezzjonijiet rikorrenti jew mard ta' koagulazzjoni (sezzjoni 4.8).

#### Suwiċidju

Suwiċidju, attentat ta' suwiċidju, ħsibijiet u mġieba suwiċidali kienu rrapportati f'pazjenti trattati b' medicini ta' kontra l-epilessija (inkluż levetiracetam). Meta-analiżi ta' provi randomized u kkontrollati mill-placebo ta' prodotti mediċinali ta' kontra l-epilessija juri żieda żgħira fil-ħsibijiet u mġieba suwiċidali. Il-mekkaniżmu ta' dan ir-riskju mhux magħruf.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu ċekkjati għal sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali u għandu jitqies trattament xieraq. Il-pazjenti (u dawk li jieħdu ħsieb il-pazjenti) għandhom jingħataw il-parir li jfittxu parir mediku jekk jitfaċċaw sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali.

#### Imġieba anormali u aggressiva

Levetiracetam jista' jikkawża sintomi psikotiċi u anormalitajiet fl-imġieba, inkluż irritabilità u aggressività. Il-pazjenti kkurati b' levetiracetam għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' sinjali psikjatriċi li jissuġġerixxu tibdil fil-burdata u/jew tibdil fil-personalità importanti. Jekk jiġu nnotati mġibiet bħal dawn, għandu jiġi kkunsidrat l-adattament għat-trattament jew il-waqfien gradwali tiegħu. Jekk it-twaqqif jiġi kkunsidrat, jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni 4.2.

#### Aggravar ta' aċċessjonijiet

Bħal fil-każ ta' tipi oħra ta' medicini antiepilettiċi, f'każijiet rari, levetiracetam jista' jaggrava l-frekwenza jew is-severità tal-aċċessjoni. Dan l-effett paradossali kien irrappurtat l-aktar fl-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament jew żieda fid-doża ta' levetiracetam, u kien reversibbli mat-twaqqif tal-medicina jew tnaqqis fid-doża. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jikkonsultaw mat-tabib tagħhom immedjatament f'każ ta' aggravar tal-epilessija.

#### Titwil tal-intervall QT tal-elettrokardjogramma

Ġew osservati każijiet rari ta' titwil tal-intervall QT tal-ECG matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Levetiracetam għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'titwil tal-intervall QTc, f'pazjenti ttrattati b'mod konkomitanti b' medicini li jaffettwaw l-intervall QTc, jew f'pazjenti b'mard kardijaku jew disturbi tal-elettroliti rilevanti li kienu hemm minn qabel.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-għamla ta' pilloli mhux addatatta għall-użu fit-trabi u tfal ta' taht is-6 snin.

M'hemmx ħjiel ta' ebda impatt fuq il-kobor u l-puberta' f'dejta li teżisti dwar it-tfal. Madanakollu, mhumiex magħrufa l-effetti fit-tul fuq it-tagħlim, l-intelligenza, il-kobor, il-funzjoni endokrinali, il-puberta' u l-potenzjal li wieħed ikollu t-tfal.

#### Sustanzi mhux attivi

Matever 250 mg, 750mg pilloli miksija b'rita fih is-sustanza li tagħti l-kulur E110 li tista tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Matever 1000 mg pilloli miksija b'rita fih il-lattożju. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattożju, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### Prodotti mediċinali ta' kontra l-epilessija

Tagħrif minn studji kliniċi f'adulti li saru qabel ma ħareġ fis-suq, juri li levetiracetam ma kellu ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' medicini eżistenti kontra l-epilessija (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin u primidone), u li dawn il-prodotti ma kellhom ebda effett fuq il-profil farmakokinetiku ta' levetiracetam.

Bħal fl-adulti, m'hemm ebda evidenza klinikament sinifikanti ta' effetti ta' medicini oħra f'pazjenti pedjatriċi li jieħdu sa 60 mg/kg/gurnata ta' levetiracetam.

Studju retrospettiv ta' interazzjoni farmakokinetika fit-tfal u l-adolesxenti b'epilessija (4 sa 17 il-sena) ikkonferma li terapija miżjuda b' levetiracetam li jittiehed mill-ħalq ma kellux effett fuq konċentrazzjonijiet tas-serum fi stat fiss ta' carbamazepine u valproate li jingħataw fl-istess ħin. Izda, id-dejta tissuggerixxi clearance ta' levetiracetam oghla b'20 % f' tfal li jieħdu mediċini ta' kontra l-epilessija li jindottaw l-enzimi. M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża.

#### Probenecid

Ġie muri li probenecid li jwaqqaf il-passaġġ attiv ta' ċerti sustanzi għal ġot-*tubules* tal-kliewi, f' doži ta' 500 mg erba' darbiet kuljum, m'għandu ebda effett fuq levetiracetam. Probenecid f'dawn id-doži iwaqqaf it-tneħħija mill-kliewi tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu ta' levetiracetam, imma madanakollu l-konċentrazzjoni tiegħu xorta tibqa' żgħira.

#### Methotrexate

It-teħid flimkien ta' levetiracetam u methotrexate kien irrapurtat li jnaqqas it-tneħħija ta' methotrexate, li jirriżulta f'żieda / imtawwal ta' konċentrazzjoni fid-demm ta' methotrexate f'livelli potenzjalment tossiċi. Livelli ta' methotrexate u levetiracetam fid-demm għandhom ikunu osservati b'attenzjoni f'pazjenti fuq trattament biż-żewġ mediċini flimkien.

#### Kontraċettivi orali u interazzjonijiet farmakokinetiċi oħra

Levetiracetam 1 000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali (ethinylestradiol u levonorgestrel); il-parametri endokrinali (luteinizing hormone u progesterone) ma kienux mibdulini. Levitiracetam 2 000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' digoxin u warfarin; il-prothrombin times ma kienux mibdulini. It-teħid flimkien ta' digoxin, kontraċettivi orali u warfarina ma kellhomx effett fuq il-farmakokinetika ta' levetiracetam.

#### Lassattivi

Kien hemm rapporti iżolati ta' tnaqqis fl-effiċjenza ta' levetiracetam meta il-lassattiv ożmotiku macrogol ingħata flimkien ma' levetiracetam mill-ħalq. Għalhekk, macrogol m'għandux jingħata mill-ħalq minn siegħa qabel u sa siegħa wara li jittiehed levetiracetam.

#### Ikel u alkoħol

L-ikel ma kellu ebda effett fuq l-assorbiment ta' levetiracetam, izda r-rata kienet ħarira mnaqqsa. M'hemmx dejta dwar jekk jaqbilx levetiracetam ma' l-alkoħol.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Għandu jingħata parir minn speċjalista lil nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal. It-trattament b'levetiracetam għandu jiġi rivedut meta mara tibda tippjana biex toħroġ tqila. Bħal fil-każ tal-mediċini kollha kontra l-epilessija, it-twaqqif f'daqqa ta' levetiracetam għandu jiġi evitat, għaliex dan jista' jwassal għal attackki ta' epilessija mhux mistennija li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u t-tarbija mhux imwielda. Għandha tingħata preferenza lil monoterapija kull meta dan huwa possibbli għaliex terapija b'diversi mediċini kontra l-epilessija tista' tkun assoċjata ma' riskju oghla ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri milli b' monoterapija, skont liema-mediċini kontra l-epilessija huma assoċjati.

#### Tqala

Ammont kbir ta' dejta minn wara t-tqegħid fis-suq dwar nisa tqal esposti għal monoterapija b'levetiracetam ('il fuq minn 1 800, li fosthom f'iktar minn 1 500, l-esponiment seħħ matul l-ewwel trimestru tat-tqala) ma jissuggerix żieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri. Hemm biss evidenza limitata disponibbli dwar l-iżvilupp newroloġiku tat-tfal esposti għal monoterapija b' levetiracetam fl-utru. Madankollu, studji epidemjoloġiċi kurrenti (fuq madwar 100 tifel u tifla) ma jissuggerux żieda fir-riskju ta' disturbi ta' jew dewmien fl-iżvilupp newroloġiku.

Levetiracetam jista' jintuża waqt it-tqala, jekk wara evalwazzjoni bir-reqqa huwa kkunsidrat li hemm bżonn kliniku għalih. F'dan il-każ, hija rakkomandata d-doża effettiva l-iktar baxxa.

Tibdil fiżjoloġiku waqt it-tqala jista' jkollu effett fuq il-konċentrazzjoni ta' levetiracetam. Ġie osservat tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' levetiracetam fil-plażma waqt it-tqala. Dan it-tnaqqis kien akbar waqt



it-tielet trimester ( sa 60 % tal-konċentrazzjoni tal-linja bażi qabel it-tqala). Irid jiġi assigurat immaniġġjar kliniku xieraq tan-nisa tqal trattati b'levetiracetam.

#### Treddiġh

Levetiracetam jittneħħa fil-ħalib ta' l-omm, għalhekk l-irdiġh mhux irrikkmandat.

Madanakollu, jekk ikun hemm bżonn trattament b'levetiracetam waqt it-treddiġh, irid jitqies il-benefiċċju/riskju tat-trattament peress li t-treddiġh huwa importanti.

#### Fertilita`

Ebda impatt fuq il-fertilita` ma nstab f` studji fl-animali (ara sezzjoni 5.3). Mhix disponibbli dejta klinika, riskju potenzjali għal bniedem mhux magħruf.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Levetiracetam għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila li ssuq jew thaddem magni . Speċjalment fil-bidu tat-trattament jew wara żieda fid-doża, xi pazjenti li possibilment ikunu iżjed sensittivi, jistgħu jitheddli jew iħossu sintomi oħrajn relatati mas-sistema nervuża ċentrali. Għalhekk, attenzjoni speċjali hi rrikkmandata f'dawn il-pazjenti meta jkunu qed jagħmlu xogħolijiet ta' ċertu hila, ez. sewqan ta' vetturi jew thaddim ta' makkinarju. Il-pazjenti jingħataw parir biex ma jsuqux jew jużgħux magni sakemm ma jiġi stabbilit li mhux affetwat il-ħila tagħhom li jagħmlu dawn l-attivitatijiet.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurta`

Ir-reazzjonijiet avversi li huma l-iżjed irrappurtata frekwentament kienu nażofaningite, ngħas, uġiġh ta' ras, għeja u sturdament. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi pprezentati hawn taħt huwa bbażat fuq l-analiżi ta' ġabra ta' provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo fejn ġew studjati l-indikazzjonijiet kollha, b'total ta' 3 416 pazjent trattati b'levetiracetam. Din id-dejta hija miżjudha b'użu ta' levetiracetam f' studji li jikkorrespondu ta' estenzjoni open-label, flimkien ma' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-profil ta' sigurta` ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha.

#### Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Fl-iskeda hawn taħt hawn il-lista tar-reazzjonijiet avversili ġew rapportati fi studji kliniċi (adulti, adolexxenti, tfal u trabi > xahar) u wara l-użu tal-prodott fis-suq. Huma maqsumin skond l-organu jew sistema u skond il-frekwenza. Reazzjonijiet avversi huma mnizżla skont is-serjetà u l-frekwenza tagħhom hija definita kif ġej: : komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni: ( $>1/100$  sa  $\leq 1/10$ ); mhux komuni: ( $>1/1,000$  sa  $\leq 1/100$ ); rari: ( $\geq 1/10,000$  sa  $\leq 1/1,000$ ) u rari ħafna: ( $\leq 1/10,000$ ).

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Frekwenza tal-kategorija</u>			
	<u>Komuni hafna</u>	<u>Komuni</u>	<u>Mhux komuni</u>	<u>Rari</u>
<u>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</u>	Nażofaringite			Infezzjoni
<u>Disturbi ta d-demm u ta s-sistema limfatika</u>			Trombositopinja, lukopinja	Pansitopenja, newtrogenja, a granuloċitożi
<u>Disturbi fias-sistema immuni</u>				Reazzjoni għall-medicina b' esinofilja u sintomi sistemici (DRESS), Ipersensittivita' (li jinkludi anġjoedema u ana filassi)
<u>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</u>		Anoressija	Tnaqqis fil-piz, żieda fil-piz	Iponatrimja

<u>Disturbi psikjatriċi</u>		Depressjoni, ostilita` / aggressjoni, anzjeta, insomnja, nervożita`/irritabilita`	Attenta ta` suwiċidju, ħsibijiet ta` suwiċidju, mard psikotiċi, mgieba abnormali, alluċinazzjonijiet, rabja, stat konfużjonali, attakk ta` paniku, tibdil fl-emozzjonijiet/tibdil fil-burda ti, agitażżjoni	Suwiċidju li jsir, mard tal-personalita`, ħsibijiet abnormali, delirju
<u>Disturbi fis-sistema nervuża</u>	Na għas, uġiġħ ta` ras	Aċċessjoni, mard tal-bilanċ, sturdament, telqa, roġħda	Amneżija, impediment tal-memorja, ko-ordinażżjoni abnormali/ataxja, paraestesija, disturbi fl` attenzjoni	Koreoatetożi, diskinesija, iperkinesja, diffikultà fil-mixi, enċefalopatija, aċċessjonijiet aggravi, sindrome malinn newrolettiku*
<u>Disturbi fl-ghajnejn</u>			Diplopja, viżjoni mċajpra	
<u>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</u>		Vertigo		
<u>Disturbi fil-qalb</u>				Titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma
<u>Disturbi respiratorji toraċiċi u medjastinali</u>		Sogħla		
<u>Disturbi gastro-intestinali</u>		Uġiġħ fl-addomenu, dijarreja, dispepsja, rimettar, dardir		Pankreatite
<u>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</u>			Test tal-funzjoni tal-fwied abnormali	Insuffiċjenza epatika, epatite
<u>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta` taħt il-ġilda</u>		Raxx	Alopacja, ekzema, ħakk,	Nekroliżi epidermali tossiku, sindromu ta` Stevens-Johnson, eritema multiforme
<u>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</u>			Debbulezza muskolari, mijalgja	Rabdomijolożi u żieda fil-creatinine phosphokinase fid-demm*
<u>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria</u>				Ħsara akuta fil-kliewi
<u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta` mnejn jinġħata</u>		Astenja/ghajja		
<u>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta` xi proċedura</u>			Korriment	

\* Il-prevalanza hija sinifikament ogħla f` pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma` pazjenti mhux Ġappuniżi.

Deskrizzjoni ta` xi effetti mhux mixtieqa magħżula

Ir-riskju ta` anorexja huwa ogħla meta ngħata levetiracetam flimkien ma` topiramate. F`każi ta` alopeċja, kien osservat irkupru meta twaqqaf levetiracetam.

Kien identifikat is-soppressjoni tal-mudullun f' xi każi ta' pankocitopenja.

Każijiet ta' enċefalopatija ġeneralment kienu osservati fil-bidu tat-trattament (fit granet sa fit xhur) u kienu reversibbli wara t-twaqqif tat-trattament.

### Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti minn eta' ta' xahar sa inqas minn 4 snin, total ta' 190 pazjent kienu ttrattati b' levetiracetam f' studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. Sittin minn dawn il-pazjenti ġew trattati b' levetiracetam f' studji kkontrollati bil-plaċebo. F'pazjenti ta' eta' ta' 4-16-il sena, total ta' 645 pazjent kienu trattati b' levetiracetam f' studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. 233 minn dawn il-pazjenti kienu trattati b' levetiracetam f' studji kkontrollati bil-plaċebo. F' dawn iż-żewġ meded t'etajjiet pedjatriċi, din id-dejta kienet miżjudha b' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq tal-użu ta' levetiracetam.

Barra minn hekk, 101 tarbija ta' inqas minn 12-il xahar kienu esposti f' studju ta' sigurta' wara l-awtorizzazzjoni, Ma kienux identifikati punti ta' sigurta' ġodda għal levetiracetam fi trabi b' epilessija ta' inqas minn 12-il xahar.

Il-profil ta' sigurta' ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha. Ir-risultati ta' sigurta' f' pazjenti pedjatriċi f' studji kkontrollati bil-plaċebo kienu konsistenti mal-profil ta' sigurta' ta' levetiracetam fl-adulti hlief għar-reazzjonijiet avversi ta' mġieba u psikjatriċi li kienu iżjed komuni fit-tfal milli fl-adulti. Fit-tfal u adolexxenti t'eta' ta' 4-16-il sena, ir-rimettar (komuni ħafna, 11.2%), aġitazzjoni (komuni, 3.4%), tibdil fil-burdati (komuni, 2.1%), tibdil spiss ta' emozzjonijiet (komuni, 1.7%), aggressjoni (komuni, 8.2%), mġieba abnormali (komuni, 5.6%), u telqa (komuni, 3.9%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn gruppi ta' etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurta' totali. F'trabi u tfal t'eta' minn xahar sa inqas minn 4 snin, irritabilita' (komuni ħafna, 11.7%) u ko-ordinazzjoni abnormali (komuni, 3.3%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn fil-gruppi t'etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurta' totali.

Studju ta' sigurta' fil-pedjatrija, ikkontrollat mill-plaċebo u double-blind b' disinn non-inferiority kejjel l-effetti kognittivi u newropsikoloġiċi ta' levetiracetam f'tfal ta' 4 sa 16-il sena t'eta' b' aċċessjonijiet tat-tip partial onset. Kien konkluż li levetiracetam ma kienx differenti (mhux inferjuri) mill-plaċebo fejn jidhru il-bidla mill-linja bażi tal- Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score fil-popolazzjoni skond il-protokol. Risultati li għandhom x'jaqsmu mal-funzjoni tal-imġieba u dik emozjonali juru aggravament fil-pazjenti trattati b' levetiracetam f'imġieba aggressive kif imkejjel b' mod standardizzat u sistematiku bl-użu ta' strument validat (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Iżda, pazjenti li ħadu levetiracetam fl-istudju ta' follow-up open label li sar fit-tul, ma kellhomx espenjenza ta' aggravament, u fil-medda, fil-funzjoni tal-imġieba u emozjonali; f'kejl partikolari ta' imġieba aggressiva, din ma kinitx aġar mill-linja bażi.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' Appendiċi V.

## **4.9 Doża eċċessiva**

### Sintomi

Wara doži eċċessivi ta' Matever, ġew osservati effetti ta' ħedla, aġitazzjoni, aggressjoni, tnaqqisfil-livell ta' kuxjenza, livell baxx tar-rifless respiratorju, u koma.

### X'għandek tagħmel f'każ ta' doża eċċessiva

Wara doża eċċessiva akuta, l-istonku jista' jiġi mbattal permezz ta' ħasil ta' l-istonku jew billi l-pazjent jingieghel jirremetti. M'hemmx antidotu speċifiku għal levetiracetam. Wara doża eċċessiva jiġu trattati s-sintomi. Dan jista' jinvolvi anke id-dijalizi tad-demem. L-effiċjenza ta' l-estrazzjoni tad-dijalizi hija ta' 60 % għal levetiracetam u ta' 74 % għall-prodott ewlieni tal-metaboliżmu.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini għall-kontra l-epilessija, mediċini għall-kontra l-epilessija oħra, Kodiċi ATC: N03AX14.

Is-sustanza attiva, levetiracetam hija derivattiva ta' pyrrolidone (S-enantiomer ta'  $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), u ma jixbahx kimikament lil sustanzi attivi oħrajn li jintużaw kontra l-epilessija.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mod kif jaħdem levetiracetam għadu jrid jiġi ċċarat. Esperimenti li saru *in vitro* u *in vivo* jgħatu x'nifhmu li levetiracetam ma jibdilx il-karatteristiċi taċ-ċelloli baċiċi u n-newrotrasmissjoni normali. Studji *in vitro* juru li levetiracetam jaffetwa livelli ta'  $Ca^{2+}$  intranewronali billi jinibixxi parzjalment il-kurrenti ta'  $Ca^{2+}$  tat-tip N u billi jnaqqas kemm jintreġa  $Ca^{2+}$  mill-ħażniet intranewronali. Huwa wkoll jaqleb parzjalment it-tnaqqis f' kurrenti gated b' GABA u glycine indotti b' zingu u  $\beta$ -carbolines. Barra minn dan, levetiracetam kien ukoll muri f' studji *in vitro* li jehel ma post speċifiku fit-tessut tal-moħħ tal-ġrieden u annimali gerriema. Dan il-post fejn jehel huwa l-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A, li hu magħruf li hu involut fil-fużjoni tal-bużżieqa u exositozi ta' neurotransmitter. Levetiracetam u sustanzi relatati oħra juru affinita' li jehlu mal-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A b' rata li tikkorralata mal-qawwa tal-protezzjoni li jaġtu kontra l-aċċessjonijiet fil-mudell ta' l-epilessija awdjoġeniku fil-ġurdien. Dan it-tagħrif jissuġġerixxi li l-interazzjoni bejn levetiracetam u l-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A donnhom jikkontribwixxu għall-mekkaniżmu t'azzjoni kontra l-epilessija tal-prodott mediċinali.

#### Effetti farmakodinamiċi

Levetiracetam jgħati protezzjoni kontra aċċessjonijiet kemm tat-tip parzjali kif ukoll tat-tip primarji ġeneralizzati f'firxa wiesgħa ta' mudelli f'annimali. Dan jsir mingħajr ma jkollu l-effett li jikkawża aċċessjonijiet. Il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu m'huwiex attiv. Il-profil farmakoloġiku wiesa' ta' levetiracetam ġie ikkomfermat permezz ta' l-azzjoni fil-bniedem fuq l-epilessija kemm dik tat-tip parzjali u kemm dik ġeneralizzata (l-attività elettrika tipika fl-epilessija/ r-rispons fotoparoksizimali).

#### Effikaċja klinika u sigurtà

*Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b' ġeneralizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f' adulti, adolexxenti, ifalu trabi minn eta' ta' xahar b' epilessija:*

F'adulti, l-effiċjenza ta' levetiracetam kiem muri fi 3 studji double-blind ikkontrollati minn plaċebo f' doži ta' 1000 mg, 2000 mg, jew 3000 mg/ kuljum, mogħtija f' 2 doži separati, b' trattament li dam sa 18 il-ġimgħa. F' analiżi miġbur, il-perċentaġġ ta' pazjenti li laħqu tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgħa ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali b' doża stabli (12/14 ġimgħa), kien ta' 27.7 %, 31.6 % u 41.3 % għal pazjenti fuq 1000, 2000, jew 3000 mg ta' levetiracetam rispettivament u ta' 12.6 % għal pazjenti fuq il-plaċebo.

#### Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriċi (4 sa 16 il-sena), l-effiċjenza ta' levetiracetam kienet muri f' studju double-blind ikkontrollat minn placebo li inkluda 198 pazjent b'trattament li dam 14 il-ġimgħa. F'dan l-istudju, il-pazjenti ħadu levetiracetam bhala doża fissa ta' 60 mg/kg/ġurnata (maqsuma f' darbtejn kuljum). 44.6 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 19.6 % ta' pazjenti fuq il-placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgħa ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali. Bi trattament li jkompli fit-tul, 11.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas 6 xhur u 7.2 % ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas sena.

F'pazjenti pedjatriċi (t'eta` ta' xahar sa inqas minn 4 snin), l-effikaċja ta' levetiracetam kienet stabbilita f' studju kkontrollat mill-placebo u double-blind li inkludew 116-il pazjent u kellu tul ta' trattament ta' 5 tjiem. F'dan l-istudju, il-pazjenti ġew mogħtija dożi ta' kuljum ta' 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg jew 50 mg/kg ta' soluzzjoni orali bbażati fuq l-iskeda tat-titrazzjoni skond l-eta`. Doża ta' 20 mg/kg/ġurnata sa 40 mg/kg/ġurnata għal trabi ta' xahar sa inqas minn sitt xhur u doża ta' 25 mg/kg/ġurnata sa 50 mg/kg/ġurnata għal trabi u tfal minn 6 xhur sa inqas minn 4snin t'eta`, kienu wżati f'dan l-istudju. Id-doża totali ta' kuljum kienet tingħata darbtejn kuljum. Il-kejl primarju ta' effettività kienet ir-rata ta' pazjenti li rrispondew (persentaġġ tal-pazjenti b'  $\geq$  50 % tnaqqis mill-linja bażi fil-frekwenza tal-medda ta' aċċessjonijiet tat-tip partial onset f' ġumata) mkejla b' blinded central reader bl'użu ta' vidjo EEG ta' 48 siegħa. L'analizi tal-effikaċja kienet tikkonsisti minn 109 pazjenti li kellhom mill-inqas 24 siegħa ta' vidjo EEG kemm fil-perjodu tal-linja bażi kif ukoll fil-perjodu tal-evalwazzjoni. 43.6 % tal-pazjenti trattati b' levetiracetam u 19.6 % tal-pazjenti fuq placebo kienu kkonsidrati bhala li rrispondew. Ir-riżultati kienu konsistenti fil-gruppi tal-eta`. B'trattament kontinwu fit-tul, 8.6 % tal-pazjenti kienu mingħajr aċċessjonijiet għal mill-inqas 6 xhur u 7.8 % kienu mingħajr aċċessjonijiet għal mill-inqas sena. 35 trabi ta' inqas minn sena b' aċċessjonijiet partial onset kienu esposti f' studji kliniċi kkontrollati minn placebo li minnhom 13 biss kienu iżgħar minn 6 xhur.

*Monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b' ġeneralizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f' pazjenti minn 16 il- sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.*

L-effikaċja ta' levetiracetam bhala monoterapija ġiet stabbilita f' studju li qabblu b' mod double-blind, parallel group, non-inferiority ma' carbamazepine f' għamla li jintreha b' mod kontrollat (CR) f' 576 pazjenti ta' 16 il-sena jew iżjed li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija. Il-pazjenti kellhom jipprezentaw ruħhom b' aċċessjonijiet parzjali mhux provokati jew b' aċċessjonijiet ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic biss. Il-pazjenti kienu maqsuma mingħajr ma ġew magħżula biex jieħdu jew carbamazepine CR 400-1200 mg/ġurnata jew levetiracetam 1000-3000 mg/ġumata, b' trattament li dam sa 12 l-ġimgħa skond kemm kien ir-rispons. Kien hemm 73.0 % tal-pazjenti li ġew trattati b' levetiracetam u 72.8 % ta' pazjenti li ġew trattati b' carbamazepine-CR li damu sitt xhur mingħajr aċċessjonijiet; id-differenza assoluta aġġustata bejn it-trattamenti kienet ta' 0.2 % (95 % CI: -7.8 8.2). Iżjed minn nofs il-pazjenti baqaw mingħajr aċċessjonijiet għal 12 il-xahar ( 56.6 % u 58.5 % tal-pazjenti fuq levetiracetam u fuq carbamazepine CR rispettivament).

Fi studju li jirrifletti l-prattika klinika, l-mediċini ta' kontra l-epilessija li ingħataw fl-istess hin setgħu jiġu mwaqqfa f' numru limitat ta' pazjenti li rrispondew għal terapija miżjuda b' levetiracetam (36 pazjent minn 69).

*Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet mijokloniċi f' adulti u adolexxenti min 12 il-sena b' epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.*

L-effiċjenza ta' levetiracetam kienet muri f' studju double-blind ikkontrollat minn placebo f' studju li dam 16 il-ġimgħa, f' pazjenti ta' 12 il-sena jew iżjed li jbagħtu minn epilessija ġeneralizzata idjopatika b' aċċessjonijiet mijokloniċi b' sindromi differenti. Il-maġġoranza ta' pazjenti pprezentaw b' epilessija tat-tip mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

F'dan l-istudju, levetiracetam ingħata f' doża ta' 3000 mg/ġurnata f' żewġ dozi separati. 58.3 % tal-pazjenti trattati b' levetiracetam u 23.3 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom mill-inqas 50 % ta' tnaqqis fil-ġranet b' aċċessjonijiet mijokloniċi fil-ġimgħa. B'trattament li jkompli fit-tul, 28.6 %

tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas 6 xhur u 21.0 % ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas sena.

*Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic f' adulti u adolexxenti minn 12 il-sena b'epilessija ġeneralizzata idjopatika.*

L-effikaċja ta' levetiracetam kienet stabbilita f' studju double-blind, ikkontrollat minn placebo ta' 24 ġimgħa, li inkludiet adulti, adolexxenti u numru limitat ta' tfal b' epilessija tat-tip ġeneralizzata idjopatika b' aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic (PGTC) f' sindromi ( epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence fit-tfal, jew epilessija b' aċċessjonijiet Grand Mal meta jqumu). F' dan l-istudju, id-doża ta' levetiracetam kienet ta' 3000 mg/ġurnata fl-adulti u l-adolexxenti jew 60 mg/kg/ġurnata fit-tfal, li ingħataw f' 2 dożi separati.

72.2 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 45.2 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew aktar fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet PGTC fil-ġimgħa. B' trattament li jtkompla fit-tul, 47.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas 6 xhur u 31.5 % ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas sena.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Levetiracetam għandu solubilità għolja u huwa permejabbli. Il-profil farmakokinetiku huwa linejari bi ffit varjazzjoni bejn pazjenti differenti u fl-istess pazjenti infishom. M'hemm ebda differenza fir-rata li biha jitneħħa mill-ġisem wara li jingħata ripetutament. Xejn ma juri li hemm xi varjabilità rilevanti f'pazjenti ta' sess, razza jew ritmu ċirkadjan differenti. Il-profil farmakokinetiku f'voluntiera f'saħħithom jixbah lil dak f'pazjenti bl-epilessija.

Minhabba li jiġi assorbit kompletament u linejarment, il-livell fil-plażma jista' jiġi kkalkulat minn qabel mid-doża ta' levetiracetam meta meħudha bħala mg/kg piż tal-pazjent. M'hemmx għalfejn jiġi eżaminat il-livell ta' levetiracetam fil-plażma.

Intwera korrelazzjoni sinifikanti bejn il-koncentrazzjonijiet fil-bżieq u fil-plażma fl-adulti u fit-tfal (proporzjon ta' koncentrazzjonijiet fil-bżieq/ plażma kienu f' medda ta' bejn 1 sa 1.7 b' pillola orali u wara 4 siegħat wara d-doża b' soluzzjoni orali).

### Adulti u adolexxenti

#### Assorbiment

Levetiracetam huwa assorbit malajr wara li jittiehed mill-ħalq. Wara li jittiehed mill-ħalq jinfirx kwazi kollu (100 %) fil-ġisem. Jintlaħqu il-koncentrazzjonijiet massimi ( $C_{max}$ ) 1.3 siegħat wara li tittiehed id-doża. Il-livell fiss jintlaħaq wara jumejn fejn jittiehdu żewġ dożi kuljum. Il-livelli massimi ( $C_{max}$ ) huma ssoltu 31 µg/ml wara doża waħda ta' 1 000 mg u 43 µg/ml wara doża ripetuta ta' 1 000 mg darbtejn kuljum.

Kemm id-doża kif ukoll l-ikel ma għandhomx effett fuq kemm jiġi assorbit.

#### Distribuzzjoni

M'hemmx tagħrif fuq id-distribuzzjoni fit-tessut tal-bniedem.

La levetiracetam u lanqas il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu ma jehlu wisq mal-proteini tal-plażma (<10 %). Levetiracetam jinfirx f'volum li huwa bejn wiehed u iehor minn 0.5 sa 0.7 l/kg. Dan il-valur huwa qrib il-volum totali ta' l-ilma fil-ġisem.

#### Bijotrasformazzjoni

Levetiracetam mhux metabolizzat estensivament fil-bniedem. Il-mod prinċipali kif jiġi metabolizzat (24 % tad-doża) huwa permezz ta' idroliżi tal-grupp aċetamajd. L-iżoformi taċ-ċitokromju P<sub>450</sub> fil-fwied ma jgħinix il-produzzjoni ta' ucb L057, li huwa l-prodott ewlieni tal-metaboliżmu. L-idroliżi

tal-grupp acetamajd seta` jigi mkejjejl f'numru kbir ta' tessuti fosthom iċ-ċelloli tad-dem. Ucb L057 mhuwiex attiv farmakoloġikament.

Kienu wkoll identifikati żewġ prodotti tal-metaboliżmu inqas importanti. Wieheh isir permezz ta' l-idroliżi taċ-ċirku ta' pyrrolidone (1.6 % tad-doża) u l-iehor isir permezz tal-ftuħ taċ-ċirku ta' pyrrolidone (0.9 % tad-doża). Komponenti oħrajn li ma gewx identifikati jagħmlu biss 0.6 % mid-doża kollha.

Ma kien hemm ebda evidenza *in vivo* li kien hemm xi tibdil enantjomeriku kemm f' levetiracetam kif ukoll fil-prodott ewlieni tal-metaboliżmu.

*In vitro*, kemm levetiracetam u kemm il-prodott ewlieni tal-metabolożmu ma fixklux l-iżoformi taċ-ċitokromju P<sub>450</sub> fil-fwied ( CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 u UGT1A6) u l-attivitajiet ta' l-epoxide hydroxylase . Levetiracetam m'għandu ebda effett ukoll fuq il-glukuronidazzjoni ta' valproic acid *in vitro*. Levetiracetam kellu ftit jew ebda effett fuq CYP1A2, SULT1E1 jew UGT1A1 f'kolturi ta' ċelloli tal-fwied umani. Levetiracetam ikkawża induzzjoni ħafifa ta' CYP2B6 u CYP3A4. Tagħrif *in vitro* u tagħrif dwar l-interazzjoni *in vivo* fuq kontraċettivi orali, digoxin u warfarina jindika li mhux mistenni li jkun hemm induzzjoni sinifikanti ta' l-enzimi. Għalhekk hija improbabli li Matever ma jaqbilx ma' sustanzi oħra, u *vice versa*.

### Eliminazzjoni

Il-half life fil-plażma fl-adulti kienet 7±1 sigħat. Din ir-rata ma titbiddilx kemm jekk titbiddel id-doża, kemm jekk jitbiddel il-metodu kif jingħata levetiracetam, kif ukoll jekk jingħata ripetutament. Ir-rata medja li biha jitneħħa għall-kollox kienet ta' 0.96 ml/min/kg.

Il-metodu prinċipali li bih jitneħħa huwa fl-awrina. 95 % tad-doża titneħħa b'dan il-mod. Kwazi 93 % tad-doża kienet mneħħija f' 48 siegħa. 0.3 % tad-doża biss titneħħa go l-ippurgar.

Fl-ewwel 48 siegħa, it-tneħħija kumulattiva ta' levetiracetam fl-awrina kienet ta' 66 % tad-doża, iżda dik tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu kienet tagħmel biss 24 % tad-doża.

Ir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam mill-kliewi hija ta' 0.6 ml/min/kg, filwaqt li dik ta' ucb L057 hija ta' 4.2 ml/min/kg. Dan juri li levetiracetam jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u wara jerga' jigi assorbit mit-*tubules*, u li ucb L057 jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll permezz ta' passaġġ attiv mit-*tubules* tal-kliewi. It-tneħħija ta' levetiracetam tixbah dik tal-krejinina.

### Anzjani

Fl-anzjani, il-half life ta' levetiracetam fid-dem kienet 25 sigħat ( 10 sa 11 il-siegħa). Din hija relatata ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi fl-anzjani. (ara sezzjoni 4.2 "Pożoloġija").

### Indeboliment tal-kliewi

It-tneħħija kemm ta' levetiracetam u kemm tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu tixbah dik tal-krejinina. Għalhekk hija rrikmandata li f' pazjenti li jkollhom indeboliment moderat u sever fil-kliewi, id-doża ta' Matever tkun maħduma fuq ir-rata li biha titneħħa l-krejinina (ara sezzjoni 4.2).

F' pazjenti adulti li kienu fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi u fejn ma' jkun qed jgħaddu xejn mill-kliewi, il-half life ta' levetiracetam fid-dem kienet 25 sigħat waqt perijodi ta' bejn id-dijalizi u 3.1 sigħat fil-perijodi waqt li tkun qed issir id-dijalizi.

It-tneħħija frazzjonali kienet ta' 51 % ta' levetiracetam waqt sezzjoni tad-dijalizi tipika li damet 4 sigħat.

### Indeboliment tal-fwied

M'hemmx differenzi fir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam f' pazjenti b' mard hafif u moderat tal-fwied. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti b' mard serju tal-fwied din kienet imnaqqsa b' iżjed minn 50 % minħabba ħsara wkoll fil-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

## Popolazzjoni pedjatrika

### *Tfal ( 4 sa 12-il sena)*

Wara li ngħatat doża orali waħda li tammonta għal 20 mg/kg lil tfal bl-epilessija (6 sa 12 il-sena), il-half life ta' levetiracetam kienet 6.0 sigħat. It-tneħħija ta' levetiracetam fit-tfal kienet 30 % iżjed minn dik f'adulti li jbatu mill-epilessija meta għet ikkonsidrata d-differenza fil-piż.

Levetiracetam kien assorbit malajr f' tfal b' epilessija (4 sa 12 il-sena) wara li ingħataw doża orali repetuta (20 sa 60 mg/kg/day). Il-koncentrazzjoni massima fil-plażma kienu osservati 0.5 sa 1.0 siegħa wara d-doża. Żiediet linejari u proporzjonali għad-doża kienu osservati bil- koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma u l-erja taħt il-kurva. Il-half-life ta' eliminazzjoni kien bejn wieħed u ieħor 5 siegħat. Il-clearance fil-ġisem deher li kien 1.1 ml/min/kg.

### *Trabi u tfal (xahar sa 4 snin)*

Wara li ngħatat doża waħda (20 mg/kg) ta' 100 mg/ml soluzzjoni orali lil tfal epiletici (xahar sa 4 snin), levetiracetam kien assorbit malajr u l-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma kienu osservati bejn wieħed u ieħor siegħa wara d-doża. Ir-riżultati farmakokinetici wrew li l-half-life kien iqsar (5.3 h) minn dak fl-adulti (7.2 h) u l-clearance li deher kien iżjed mghaġġel ( 1.5 ml/min/kg) minn dak fl-adulti (0.96 ml/min/kg).

F'analizi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni li sar fil-pazjenti minn xahar sa 16-il sena t'eta`, il-piż tal-ġisem kien sinifikament marbut mal-clearance li jidher ( il-clearance żdied flimkien ma' żieda fil-piż tal-ġisem) u l-volum ta' distribuzzjoni li jidher. L-eta` kellha wkoll effett fuq iż-żewġ parametri. Dan l-effett kien akbar fit-trabi żgħar, u naqas flimkien ma' żieda fl-eta` sakemm sar negligibbli ta' madwar 4 snin t'eta` .

Fiz-żewġ analizi tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni, kien hemm żieda ta' madwar 20 % fil-clearance li tidher ta' levetiracetam meta ngħatat flimkien mal-prodott mediċinali ta' kontra l-epilessija li jindotta l-enzimi.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux fuq l-użu kliniku meħud minn studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kancer, ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Fl-livelli t'esponiment simili ta' dik fil-bniedem, deheru effetti mhux mixtieqa l-iżjed fil-far u fl-livelli inqas fil-ġurdien li ma deheru waqt studji klinici. Dawk l-effetti li jista' jkollhom rilevanza fl-użu kliniku huma: bidliet fil-fwied li jindikaw rejazzjonijiet bħal żieda fil-piż u ipertrofija ċentrilobulari, żieda fil-livell tax-xaham u żieda fl-enzimi tal-fwied fil-plażma.

Ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilita` maskili jew femminili jew abbilta` riproduttiva ma kienu osservati fil-firien f' doži sa 1 800 mg/kg/day (x 6 l-MRHD fuq baži ta' mg/m<sup>2</sup> jew t'esponiment) fil-ġenituri u l-ġenerazzjoni F1.

Żewġ studji fuq l-iżvillup ta' l-embriju u l-fetu (EFD) saru fil-far b'400, 1 200 u 3 600 mg/kg/ġurnata. B' 3 600 mg/kg/ġurnata, f' studju wieħed miż-żewġ studji EFD, kien hemm tnaqqis żgħir fil-piż tal-fetu marbut ma' żieda margġinali f' varjazzjonijiet skeletali/ abnormalitajiet minuri. Ma kienx hemm effett fuq il-mortalita` tal-embriju u ebda żieda fl-inċidenza ta' malfomazzjonijiet. The NAOEL (Livell ta' Ebda Effett Avvers Osservat) kien ta' 3600 mg/kg/ġurnata għal firien femminili tqal ( x12 il-MRHD fuq baži ta' mg/m<sup>2</sup>) u 1 200 mg/kg/ġurnata għal feti.

Erba' studji dwar l-iżvillup tal-embriju u l-fetu saru fil-fniek li koprew doži ta' 200, 600, 800, 1 200 u 1 800 mg/kg/ġurnata. Il-livell tad-doża ta' 1 800 mg/kg/ġurnata indotta tossicità` materna sostanzjali u tnaqqis fil-piż tal-fetu assoċjat ma' tnaqqis fl-inċidenza ta' feti b' abnormalitajiet



cardjovaskolari/skeltrali. In- NOAEL kien ta' <200 mg/kg/għumata fl-ommijiet u 200 mg/kg/għumata għal-feti (ugwali għal MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>).

Studju fuq l-iżvillup li sar waqt u wara t-tqala sar fil-firien b'dożi ta' levetiracetam ta' 70, 350 u 1 800 mg/kg/għumata. In- NOAEL kien ta' ≥ 1 800 mg/kg/għumata għal firien femminili F0, u għas-sopravivenza, kobor u l-iżvillup taż-żramegħ F1 sa kemm jibdew jieklu wehdom ( x6 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>).

Studji fl-animali tat-twelid u govanili fil-firien u l-klieb wrew li ma kienx hemm effetti avversi fil-punti tat-tmim standard tal-iżvillup jew maturazzjoni b'dożi sa 1800 mg/kg/għumata ( x6 – 17 il-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>).

### Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

L-użu ta' Matever skond it-tagħrif tal-prodott mhux mistenni li jirriżulta f' impatt ambjentali inaċċettabli (ara sezzjoni 6.6).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-qalba

Calcium hydrogen phosphate dihydrate  
Microcrystalline cellulose  
Crospovidone (type A)  
Hydroxypropylcellulose (L)

#### Il-kisja tar-rita

##### *Matever 250 mg pilloli miksija b'rita*

Aġent għall-kisin (blu) li jikkonsisti minn:  
Hypromellose (E464)  
Titanium dioxide (E171)  
Talc  
Propylene glycol (E1520)  
Indigo carmine aluminium lake (E132)  
Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)  
Quinoline Yellow Aluminium lake (E104).

##### *Matever 500 mg pilloli miksija b'rita*

Aġent għall-kisin (isfar) li jikkonsisti minn:  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Hypromellose (E464)  
Propylene glycol (E1520)  
Quinoline Yellow Aluminium lake (E104)  
Sorbic acid (E200)  
Sorbitan monoleat (E494)  
Titanium dioxide (E171)  
Vanillin.

##### *Matever 750 mg pilloli miksija b'rita*

Aġent għall-kisin (orangjo) li jikkonsisti minn:

Hypromellose (E464)  
Indigo carmine aluminium lake (E132)  
Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)  
Iron oxide red (E172)  
Macrogol /PEG 4000  
Titanium dioxide (E171).

*Matever 1000 mg pilloli miksija b'rita*

Aġent għall-kisin (abjad) li jikkonsisti minn:  
Hypromellose (E464)  
Lactose monohydrate  
Macrogol/PEG 4000  
Titanium dioxide (E171).

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f' dan il-każ.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

## **6.4 Prekawzjonijiet dwar hażna speċjali**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux l-ebda htigijiet speċjali għal hażna.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Matever 250 mg pilloli miksija b'rita

Folji ta' l-aluminju/PVC/PE/PVDC u mqegħda f' kaxxi tal-kartun ta' 20, 30, 50, 60,100 u pakkett b'ħafna fih 200 (2 pakketti b'100) pillola miksija b'rita.

Matever 500 mg pilloli miksija b'rita

Folji ta' l-aluminju/PVC/PE/PVDC u mqegħda f' kaxxi tal-kartun ta' 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 u pakkett b'ħafna fih 200 (2 pakketti b'100) pillola miksija b'rita.

Matever 750 mg pilloli miksija b'rita

Folji ta' l-aluminju/PVC/PE/PVDC u mqegħda f' kaxxi tal-kartun ta' 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 u pakkett b'ħafna fih 200 (2 pakketti b'100) pillola miksija b'rita.

Matever 1000 mg pilloli miksija b'rita

Folji ta' l-aluminju/PVC/PE/PVDC u mqegħda f' kaxxi tal-kartun ta' 10, 20, 30, 50, 60, 100 u pakkett b'ħafna fih 200 (2 pakketti b'100) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.,  
153 51 Pallini  
Attiki, Il-Greċja  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Fax: +30 210 66 66 749

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### Matever 250 mg pilloli miksija b'rita

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 pilloli miksija b'rita

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 pilloli miksija b'rita

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 pilloli miksija b'rita

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 03 Ottubru 2011  
Data tal-aħħar tiġdid: 29 Ġunju 2016

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropea għallil-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Matever 100 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml fih 100 mg ta' levetiracetam.

Kull vjala ta' 5 ml fiha 500 mg ta' levetiracetam.

### Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull ml fih 3.81 mg ta' sodium.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Konċentrat ċar, bla kulur

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Matever huwa indikat biex ikun użat bħala monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja f' adulti u adolexxenti li għandhom minn 16 il-sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.

Matever huwa indikat biex ikun użat bħala parti mit-terapija

- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja adulti, adolexxenti u tfal minn 4 snin b' epilessija.
- fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip mijoklonika adulti u adolexxenti minn 12 snin b' epilessija tat-tip Mijoklonika li tibda fiż-zgħożija
- Fit-trattament ta' aċċessjonijiet primarji u ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic f' adulti u adolexxenti minn 12 il-sena b' Epilessija Ġeneralizzata Idjopatika.

Il-konċentrat Matever huwa alternattiva għal pazjenti li temporanjament ma' jistgħux jieħdu mediċina mill-ħalq.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

It-terapija b' Matever tista tinbeda kemm b' amministrazzjoni ta' ġol-vini jew orali.

Konverżjoni lejn jew minn amministrazzjoni orali lejn amministrazzjoni ta' ġol-vini tista ssir direttament mingħajr titrazzjoni. Id-doża totali ta' kuljum u l-frekwenza tal-amministrazzjoni għandha tiġi miżmuma.

#### *Aċċessjonijiet tat-tip parzjali*

Id-dożaġġ rakkommandat għall-monoterapija (minn 16-il sena 'l fuq) u terapija miżjuda huwa l-istess; kif spjegat hawn taħt.

## *L-indikazzjonijiet kollha*

*Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17 il-sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed.*

Id-doża tal-bidu hija ta' 500 mg darbtejn kuljum. Din id-doża tista' tibda tittiehed mill-ewwel ġumata tat-trattament. Madankollu, tista' tingħata doża inizjali aktar baxxa ta' 250 mg darbtejn kuljum abbażi tal-valutazzjoni tat-tabib tat-tnaqqis tal-aċċessjonijiet kontra l-effetti sekondarji potenzjali. Din tista' tiżdied għal 500 mg darbtejn kuljum wara ġimagħtejn.

Id-doża ta' kuljum tista' tiġi miżjuda jew mnaqqsa għal massimu ta' 1 500 mg darbtejn kuljum, skond ir-respons kliniku u skond kemm il-medicina tkun indrat mill-pazjent. Tibdil fid-doża jista' jsir kull ġimagħtejn sa erba' ġimgħat u tista' tiżdied jew titnaqqas b'250 mg jew 500 mg darbtejn kuljum.

*Adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg u tfal minn età ta' 4 snin*

It-tabib għandu jikteb l-aktar għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa adattata skont il-piż, l-età u d-doża. Irreferi għas-sezzjoni *Popolazzjoni pedjatrika* għal aġġustamenti fid-dożagġ ibbażati fuq il-piż.

### Tul tat-trattament

M'hemmx esperjenza bl-użu ta' levetiracetam minn ġol-vina għal perjodi itwal minn 4 ijiem.

### Twaqqif

Jekk levetiracetam għandu jitwaqqaf hu rrikkmandat li jitwaqqaf gradwalment (ez. f` adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg: tnaqqis ta' 500 mg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn sa erba' ġimgħat; fi tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg: it-tnaqqis fid-doża m'għandiex taċċedi 10 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn).

### Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani (65 sena u fuqhom)*

Hu rrikkmandat li f' pazjenti anzjani li għandhom funzjoni mnaqqsa tal-kliewi, tiġi aġġustata d-doża (ara "Indeboliment tal-kliewi" hawn taħt).

*Indeboliment tal-kliewi*

Id-doża li tingħata kuljum tiddependi mill-funzjoni tal-kliewi ta' kull pazjent individwali.

Għal pazjenti adulti, imxi ma' l-iskeda hawn taħt biex tkun tista' tagħmel tibdil fid-doża. Biex tuża din l-iskeda hemm bzonn tkun taf l-estimu tar-rata li biha titneħħa il-krejinina ( $CL_{cr}$ ) f' ml/min fil-pazjent. Din ir-rata tista' tiġi kkalkulata mill-livell ta' krejinina fis-serum (mg/dl), għal adulti u adolexxenti li jiżnu 50 kg jew aktar, billi tuża din il-formula:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{eta'} \text{ (snin)}] \times \text{piż (kg)}}{72 \times \text{livell ta' krejinina fis-serum (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ għan-nisa})$$

Imbagħad,  $CL_{cr}$  huwa aġġustat għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) bħal hawn taħt:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{CL_{cr} \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ pazjent (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Regolar tad-doża f'pazjenti adulti u adolexxenti li jiżnu iżjed minn 50 kg b'indeboliment fil-kliewi:

Grupp	Rata ta' tneħħija tal-kreġatinina (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Doża u frekuenza
Normali	≥ 80	500 sa 1 500 mg darbtejn kuljum
Ħafifa	50-79	500 sa 1 000 mg darbtejn kuljum
Moderata	30-49	250 sa 750 mg darbtejn kuljum
Severa	< 30	250 sa 500 mg darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi jagħmlu d-dijalizi <sup>(1)</sup>	-	500 to 1 000 mg darba kuljum <sup>(2)</sup>

(1) Doża kbira ta' 750 mg hija rrikkmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

(2) Wara id-dijalizi, hija rrikkmandata doża supplimentari ta' bejn 250 u 500 mg.

F' tfal b'indeboliment tal-kliewi, id-doża ta' levetiracetam għandha tiġi aġġustata skond il-funzjoni renali għaliex clearance ta' levetiracetam huwa marbut mal-funzjoni renali. Din ir-rekkomandazzjoni hija bażata fuq studju li sar f' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Il-CL<sub>cr</sub> f' ml/min/1.73 m<sup>2</sup> tista' tiġi kkalkulata mill-livell ta' kreġatinina fis-serum (mg/dl), għal adolexxenti żgħar, tfal u trabi, billi tuża din il-formula (formula Schwartz):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Tul (} \dot{\text{c}}\text{m)} \times ks}{\text{Kreatinina fis-serum (mg/dl)}}$$

ks= 0.55 f' Tfal sa inqas minn 13-il sena u adolexxenti femminili; ks= 0.7 f' adolexxenti maskili

Aġġustament fid-doża f' pazjenti tfal u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg b' indeboliment fil-kliewi:

Grupp	Rata ta' tneħħija tal-kreġatinina (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Doża u frekuenza
		Tfal minn 4 snin u adolexxenti li jiżnu inqas minn 50 kg
Normali	≥ 80	10 sa 30 mg/kg (0.10 sa 0.30 ml/kg) darbtejn kuljum
Ħafifa	50-79	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darbtejn kuljum
Moderat	30-49	5 sa 15 mg/kg (0.05 sa 0.15 ml/kg) darbtejn kuljum
Severa	< 30	5 sa 10 mg/kg (0.05 sa 0.10 ml/kg) darbtejn kuljum
Pazjenti fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi li jagħmlu d-dijalizi	--	10 sa 20 mg/kg (0.10 sa 0.20 ml/kg) darba kuljum <sup>(1)(2)</sup>

(1) Doża kbira ta' 15 mg/kg (0.15 ml/kg) hija rrikkmandata fl-ewwel ġurnata tat-trattament b'levetiracetam.

(2) Wara id-dijalizi, hija rrikkmandata doża supplimentari ta' bejn 5 u 10 mg/kg (0.05 sa 0.10 ml/kg).

### *Indeboliment tal-fwied*

M'hemmx għalfejn tibdil fid-doża ta' pazjenti bi ħsara ħafifa għal moderata fil-fwied. F'pazjenti bi ħsara severa fil-fwied, r-rata li biha titneħħa l-kreġatinina tista' taħbi il-veru nuqqas fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk huwa rrikkmandat li meta r-rata li biha titneħħa l-kreġatinina tkun < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, għandu jkun hemm tnaqqis ta' 50 % tad-doża ta' kuljum.

### Popolazzjoni pedjatrika

It-tabib għandu jikteb l-iżjed għamla farmaċewtika, preżentazzjoni u saħħa addatata, skond l-eta`, il-piz u d-doża.

### *Monoterapija*

Is-sigurta' u l-effikaċja ta' Matever fi tfal u adolexxenti ta' taħt is-16-il sena bħala monoterapija ma gietx determinata.

Dejta mhux disponibbli.

*Adolexxenti (16 u 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed b' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm meta jkun hemm, kif ukoll meta ma jkunx hemm ġeneralizzazzjoni sekondarja b'epilessija dijanjostikata ġdida. Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed.**

*Terapija miżjuda fit- tfal ta' 4 sa 11-il sena u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg*

Id-doża terapewtika tal-bidu hija 10 mg/kg darbtejn kuljum.

Id-doża ta' kuljum tista' tiġi miżjuda jew mnaqqa għal massimu ta' 30 mg/kg darbtejn kuljum, skond ir-respons kliniku u skond ir-rispons kliniku u t-tolerabbiltà. Tibdil fid-doża ma jistgħux ikunu iżjed min zieda jew tnaqqis ta' 10 mg/kg darbtejn kuljum kull ġimagħtejn. L-inqas doża effettiva għandha tintuża għall-indikazzjonijiet kollha.

Doża fi tfal ta' 50 kg jew iżjed hija l-istess bħal fl-adulti għall-indikazzjonijiet kollha.

Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' hawn fuq dwar *Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew iżjed* għall-indikazzjonijiet kollha.

Dożaġġ rikkmandat għat- tfal u adolexxenti:

Piż	Doża tal-bidu: 10 mg/kg darbtejn kuljum	Doża Massima: 30 mg/kg darbtejn kuljum
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg darbtejn kuljum	450 mg darbtejn kuljum
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg darbtejn kuljum	600 mg darbtejn kuljum
25 kg	250 mg darbtejn kuljum	750 mg darbtejn kuljum
Minn 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg darbtejn kuljum	1 500 mg darbtejn kuljum

<sup>(1)</sup> Tfal ta' 25 kg jew inqas għandhom preferabilment jibdeu it-trattament b' Matever 100 mg/ml soluzzjoni orali.

<sup>(2)</sup> Id-dożaġġ fit-tfal u adolexxenti ta' 50 kg jew iżjed hija l-istess bħal dik fl-adulti.

*Terapija miżjuda fi trabi u tfal ta' inqas minn età ta' 4snin*

Is-sigurta' u l-effikaċja tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Matever fi trabi u tfal ta' inqas minn età ta' 4snin, ma gietx stabbilita.

Dejta disponibbli fil-preżent huma deskritti f' sezzjonijiet 4.8, 5.1, u 5.2 iżda ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet fuq pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-konċentrat Matever huwa għall-użu minn ġol-vina biss u d-doża rikkmandata trid tiġi dilwita f' mill-inqas 100 ml ta' dilwent kompattibli u tingħata b'infużjoni minn ġol-vina fuq medda ta' 15 il-minuta (ara sezzjoni 6.6).

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew derivattivi oħrajn ta' pyrrolidone, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati f' sezzjoni 6.1..

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Indeboliment renali



Jista' jkun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża meta levetiracetam jingħata lil pazjenti bi ħsara fil-kliewi. F' każi fejn ikun hemm ħsara severa fil-fwied, huwa rikkmandat li jsir eżami tal-funzjoni tal-kliewi qabel ma tiġi deċiża d-doża (ara sezzjoni 4.2).

#### Ħsara akuta fil-kliewi

L-użu ta' levetiracetam kien assoċjat rarament ħafna ma' ħsara akuta fil-kliewi, minn ftit granet sa diversi xhur żmien mill-bidu.

#### Għadd ta' ċelloli fid-demm

Każijiet rari ta' għadd imnaqqsin ta' ċelloli fid-demm (newtropinja, agranulositożi, lukopinja, trombositopinja u pankositopinja) kienu deskritti b'konnessjoni mat-teħid ta' levetiracetam, generalment fil-bidu tat-trattament. Għadd ta' ċelloli tad-demm kompleti huma rikkmandati f' pazjenti li jhossu debolezza importanti, deni, infezzjonijiet rikorrenti jew mard ta' koagulazzjoni (sezzjoni 4.8).

#### Suwiċidju

Suwiċidju, attentat ta' suwiċidju, ħsibijiet u mġieba suwiċidali kienu rrappurtati f' pazjenti trattati b' medicini ta' kontra l-epilessija (inkluż levetiracetam). Meta-analiżi ta' provi randomized u kkontrollati mill-placebo ta' medicini ta' kontra l-epilessija juri zieda żgħira fil-ħsibijiet u mġieba suwiċidali. Il-mekkaniżmu ta' dan ir-riskju mhux magħruf.

Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu ċekkjati għal sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali u għandu jitqies trattament xieraq. Il-pazjenti (u dawk li jiehdu ħsieb il-pazjenti) għandhom jingħataw il-parir li jfittxu parir mediku jekk jitfaċċaw sinjali ta' depressjoni u/jew ħsibijiet u mġieba suwiċidali.

#### Imġieba anormali u aggressiva

Levetiracetam jista' jikkawża sintomi psikotiċi u anormalitajiet fl-imġieba, inkluż irritabilità u aggressività. Il-pazjenti kkurati b' levetiracetam għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' sinjali psikjatriċi li jissuġġerixxu tibdil fil-burdata u/jew tibdil fil-personalità importanti. Jekk jiġu nnotati mġibiet bħal dawn, għandu jiġi kkunsidrat l-adattament għat-trattament jew il-waqfien gradwali tiegħu. Jekk it-twaqqif jiġi kkunsidrat, jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni 4.2.

#### Aggravar ta' aċċessjonijiet

Bħal fil-każ ta' tipi oħra ta' medicini antiepilettiċi, f' każijiet rari, levetiracetam jista' jaggrava l-frekwenza jew is-severità tal-aċċessjoni. Dan l-effett paradossali kien irrappurtat l-aktar fl-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament jew zieda fid-doża ta' levetiracetam, u kien riversibbli mat-twaqqif tal-medicina jew tnaqqis fid-doża. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jikkonsultaw mat-tabib tagħhom immedjatament f' każ ta' aggravar tal-epilessija.

#### Titwil tal-intervall QT tal-elettrokardjogramma

Ġew osservati każijiet rari ta' titwil tal-intervall QT tal-ECG matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Levetiracetam għandu jintuża b'kawtela f' pazjenti b' titwil tal-intervall QTc, f' pazjenti ttrattati b' mod konkomitanti b' medicini li jaffettwaw l-intervall QTc, jew f' pazjenti b' mard kardijaku jew disturbi tal-elettroliti rilevanti li kienu hemm minn qabel.

#### Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx ħjiel ta' ebda impatt fuq il-kobor u l-puberta' f' dejta li teżisti dwar it-tfal. Madanakollu, mhumiex magħrufa l-effetti fit-tul fuq it-tagħlim, l-intelligenza, il-kobor, il-funzjoni endokrinali, il-puberta' u l-potenzjal li wiehed ikollu t-tfal.

#### Sustanzi mhux attivi

Din il-prodott medicinali fih 57.21 mg sodium f' doża singola massima, ekwivalenti għal 2.86 % tal-ammont massimu rakkmandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

## 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

### Mediċini kontra l-epilessija

Tagħrif minn studji kliniċi f'adulti li saru qabel ma hareġ fis-suq, juri li levetiracetam ma kellu ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' mediċini eżistenti kontra l-epilessija (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin u primidone), u li dawn il-prodotti ma kellhom ebda effett fuq il-profil farmakokinetiku ta' levetiracetam.

Bħal fl-adulti, m'hemm ebda evidenza klinikament sinifikanti ta' effetti ta' mediċini oħra f' pazjenti pedjatriċi li jiehdu sa 60 mg/kg/gurnata ta' levetiracetam.

Studju retrospettiv ta' interazzjoni farmakokinetika fit-tfal u l-adolesxenti b'epilessija (4 sa 17 il-sena) ikkonferma li terapija miżjuda b' levetiracetam li jittiehed mill-ħalq ma kellux effett fuq konċentrazzjonijiet tas-serum fi stat fiss ta' carbamazepine u valproate li jingħataw fl-istess ħin. Izda, id-dejta tissuggerixxi clearance ta' levetiracetam oġġla b'20 % f' tfal li jiehdu mediċini ta' kontra l-epilessija li jindottaw l-enzimi. M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża.

### Probenecid

Ġie muri li probenecid li jwaqqaf il-passaġġ attiv ta' ċerti sustanzi għal ġot-tubules tal-kliwi, f' dozi ta' 500 mg erba' darbiet kuljum, m'għandu ebda effett fuq levetiracetam. Probenecid f'dawn id-dozi iwaqqaf it-tneħħija mill-kliwi tal-prodott ewlieni tal-metaboliżmu ta' levetiracetam, imma madanakollu l-konċentrazzjoni tiegħu xorta tibqa' żgħira.

### Methotrexate

It-teħid flimkien ta' levetiracetam u methotrexate kien irrapurtat li jnaqqas it-tneħħija ta' methotrexate, li jirriżulta f'żieda / imtawwal ta' konċentrazzjoni fid-demm ta' methotrexate f'livelli potenzjalment tossiċi. Livelli ta' methotrexate u levetiracetam fid-demm għandhom ikunu osservati b'attenzjoni f'pazjenti fuq trattament biż-żewġt mediċini flimkien.

### Kontraċettivi orali u interazzjonijiet farmakokinetiċi oħra

Levetiracetam 1 000 mg me kellu ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' kontraċettivi orali (ethinyl-estradiol u levonorgestrel); parametric endokrinarji ( luteinizing hormone u progesterone). ma kienux mibdulini. Levetiracetam 2 000 mg kuljum ma kellux effett fuq il-farmakokinetika ta' digoxin u warfarin; ma kienux mibdulini il-prothrombin times. Ma kien hemmx tibdil fil-farmakokinetika ta' levetiracetam meta ittiehed flimkien ma' digoxin, kontraċettivi orali u warfarin.

### Alkoħol

M'hemmx tagħrif dwar jekk jaqbilx levetiracetam ma' l-alkoħol.

## 4.6 Fertilita`, tqala u treddigh

### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Għandu jingħata parir minn speċjalista lil nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal. It-trattament b' levetiracetam għandu jiġi rivedut meta mara tibda tippjana biex toħroġ tqila. Bħal fil-każ tal-mediċini kollha kontra l-epilessija, it-twaqqif f'daqqa ta' levetiracetam għandu jiġi evitat, għaliex dan jista' jwassal għal attackki ta' epilessija mhux mistennija li jista' jkollhom konsegwenzi serji għall-mara u t-tarbija mhux imwielda. Għandha tingħata preferenza lil monoterapija kull meta dan huwa possibbli għaliex terapija b'diversi mediċini kontra l-epilessija tista' tkun assoċjata ma' riskju oġġla ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri milli b' monoterapija, skont liema-mediċini kontra l-epilessija huma assoċjati.

## Tqala

Ammont kbir ta' dejta minn wara t-tqeghid fis-suq dwar nisa tqal esposti għal monoterapija b'levetiracetam ( il fuq minn 1 800, li fosthom f'iktar minn 1 500, l-esponiment seħħ matul l-ewwel trimestru tat-tqala) ma jissuggerix zieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri. Hemm biss evidenza limitata disponibbli dwar l-iżvilupp newroloġiku tat-tfal esposti għal monoterapija b'levetiracetam fl-utru. Madankollu, studji epidemjoloġiċi kurrenti (fuq madwar 100 tifel u tifla) ma jissuggerux zieda fir-riskju ta' disturbi ta' jew dewmien fl-iżvilupp newroloġiku.

Levetiracetam jista' jintuża waqt it-tqala, jekk wara evalwazzjoni bir-reqqa huwa kkunsidrat li hemm bżonn kliniku għalih. F'dan il-każ, hija rakkomandata d-doża effettiva l-iktar baxxa.

Tibdil fiżjoloġiku waqt it-tqala jista' jkollu effett fuq il-koncentrazzjoni ta' levetiracetam. Ġie osservat tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' levetiracetam fil-plażma waqt it-tqala. Dan it-tnaqqis kien akbar waqt it-tielet trimester ( sa 60 % tal-koncentrazzjoni tal-linja bażi qabel it-tqala). Irid jiġi assigurat immaniġġjar kliniku xieraq tan-nisa tqal trattati b'levetiracetam.

## Treddiġh

Levetiracetam jitneħħa fil-ħalib ta' l-omm, għalhekk l-irdiġh mhux irrikkmandat.

Madankollu, jekk ikun hemm bżonn trattament b'levetiracetam waqt it-treddiġh, irid jitqies il-benefiċċju/riskju tat-trattament peress li t-treddiġh huwa importanti.

## Fertilità

Ebda impatt fuq il-fertilità ma nstab f' studji fl-animali (ara sezzjoni 5.3). Mhix disponibbli dejta klinika, riskju potenzjali għal bniedem mhux magħruf.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Levetiracetam għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila li ssuq u thaddem magni . Speċjalment fil-bidu tat-trattament jew wara zieda fid-doża, xi pazjenti li possibbilment ikunu iżjed sensitivi, jistgħu jitheddlu jew iħossu sintomi oħrajn relatati mas-sistema nervuża ċentrali. Għalhekk, attenzjoni speċjali hi rrikkmandata f'dawn il-pazjenti meta jkunu qed jagħmlu xogħolijiet ta' certu hila, ez. sewqan ta' vetturi jew thaddim ta' makkinarju. Il-pazjenti jinghataw parir biex ma jsuqux jew jużgħux magni sakemm ma jiġi stabbilit li mhux affetwat il-hila tagħhom li jagħmlu dawn l-attivitàjiet.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurta'

L-iżjed reazzjonijiet avversi li kienu irrappurtati ta' spiss kienu nażofaringite, nġhas, uġiġh ta' ras, għeja u sturdament. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi pprezentati hawn taht huwa bbażat fuq l-analizi ta' gabra ta' provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo fejn ġew studjati l-indikazzjonijiet kollha, b'total ta' 3 416 pazjent trattati b'levetiracetam. Din id-dejta hija miżjudha b'użu ta' levetiracetam f' studji li jikkorrespondu ta' estenzjoni open-label, flimkien ma' esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Il-profil ta' sigurta' ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha. Ladarba kien hemm esponiment limitat għal levetiracetam fl-użu għal ġol-vina u ladarba l-formulazzjonijiet orali u għal ġol-vina huma bijoekwivalenti, l-informazzjoni dwar is-sigurta' ta' levetiracetam għal ġol-vina se tafda fuq levetiracetam għal użu orali.

#### Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Fl-iskeda hawn taht hawn il-lista tar-reazzjonijiet avversi li gew rapportati fi studji kliniċi (adulti, adolexxenti, tfal u trabi > xahar) u wara l-użu tal-prodott fis-suq. Reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta u l-frekwenza tagħhom hija definita kif ġej: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $\leq 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1 000$  sa  $1/100$ ); rari ( $\geq 1/10 000$  sa  $1/1 000$ ) u rari hafna ( $\leq 1/10 000$ ).

MedDRA SOC	Frekwenza tal-kategorija			
	Komuni ha fna	Komuni	Mhux komuni	Rari
<u>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</u>	Na żofaringite			Infezzjoni
<u>Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika</u>			Trombositopinja, lukopinja	Pansitopenja, newtropsinja, a granulocitiżi
<u>Disturbi fis-sistema immuni</u>				Reazzjoni għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemici (DRESS), Ipersensittività (inkluż a ngjoedima u ana filassi)
<u>Disturbi fil- metabolizmu u n-nutrizzjoni</u>		Anoressija	Tnaqqis fil-piz, żieda fil-piz	Iponatrimja
<u>Disturbi psikjatriċi</u>		Depressjoni, ostilita`/ aggressjoni, anżjeta, insomnija, nervożita`/irritabilita`	Attenta ta` suwiċidju, ħsibijiet ta` suwiċidju, mard psikotiċi, mġieba abnormali, allucinazzjonijiet, rabja, stat konfużjonali, , attakk ta` paniku, tibdil fl-emozzjonijiet/tibdil fil-burdati, agitażzjoni	Suwiċidju li jsir, mard tal-personalita`, ħsibijiet abnormali, delirju
<u>Disturbi fis-sistema nervuża</u>	Na għas, ugiġh ta` ras	Aċċessjoni, mard tal-bilanċ, sturdament, telqa, roġħda	Ameżija, impediment tal-memorja, ko-ordinazzjoni abnormali/ataxja, paraestesija, disturbi fl'attenzjoni	Korea a tetożi, diskinesija, iperkinesija, diffikultà fil-mixi, enċefalopatija, aċċessjonijiet aggravi, sindrome malinn newrolettiku*
<u>Disturbi fl-għajnejn</u>			Diplopja, vizjoni mċajpra	
<u>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</u>		Vertigo		
<u>Disturbi fil-qalb</u>				Titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma
<u>Disturbi respiratorji toraċiċi u medjastinali</u>		Sogħla		
<u>Disturbi gastro-intestinali</u>		Ugiġh fl-addomenu, diarreja, dispepsja, rimettar, dardir		Pankreatite
<u>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</u>			Test tal-funzjoni tal-fwied abnormali	Insuffiċjenza epatika, epatite
<u>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta` taħt il-ġilda</u>		Raxx	Alopacija, ekzema, ħakk,	Nekroliżi epidermali tossiku, sindromu ta` Stevens-Johnson, eritema multiforme
<u>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</u>			Debbulezza muskolari, mijalgja	Rabdomijolożi u żieda fil-creatinine phosphokinase fid-demmu*

<u>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria</u>				Ħsara akuta tal-kliwi
<u>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</u>		Astenja/ġhajja		
<u>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</u>			Korriment	

\* Il-prevalanza hija sinifikament ogħla f' pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi.

#### Deskrizzjoni ta' xi effetti mhux mixtieqa magħżula

Ir-riskju ta' anorexja huwa ogħla meta ngħata levetiracetam flimkien ma' topiramate. F'każi ta' alopeċja, kien osservat irkupru meta twaqqaf levetiracetam.

Kien identifikat is-soppressjoni tal-mudullun f'xi każi ta' pankoċitopenja.

Każijiet ta' enċefalopatija ġeneralment kienu osservati fil-bidu tat-trattament (fit granet sa fit xhur) u kienu reversibbli wara t-twaqqif tat-trattament.

#### Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti minn eta' ta' xahar sa inqas minn 4 snin, total ta' 190 pazjent kienu ttrattati b' levetiracetam f' studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. Sittin minn dawn il-pazjenti ġew trattati b' levetiracetam f' studji kkontrollati bil-plaċebo. F'pazjenti ta' eta' ta' 4-16-il sena, total ta' 645 pazjent kienu trattati b' levetiracetam f' studji ta' estenzjoni open label u kkontrollati bil-plaċebo. 233 minn dawn il-pazjenti kienu trattati b' levetiracetam f' studji kkontrollati bil-plaċebo. F' dawn iż-żewġ meded t'etajjiet pedjatriċi, din id-dejta kienet miżjudha b' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq tal-użu ta' levetiracetam.

Barra minn hekk, 101 tarbija ta' inqas minn 12-il xahar kienu esposti f' studju ta' sigurta' wara l-awtorizzazzjoni, Ma kienux identifikati punti ta' sigurta' ġodda għal levetiracetam fi trabi b' epilessija ta' inqas minn 12-il xahar.

Il-profil ta' sigurta' ta' levetiracetam huwa ġeneralment simili fil-gruppi kollha ta' l-etajjiet (adulti u pazjenti pedjatriċi) u fl-indikazzjonijiet approvati ta' epilessija kollha. Ir-riżultati ta' sigurta' f' pazjenti pedjatriċi f' studji kkontrollati bil-plaċebo kienu konsistenti mal-profil ta' sigurta' ta' levetiracetam fl-adulti hlief għar-reazzjonijiet avversi ta' mġieba u psikjatriċi li kienu iżjed komuni fit-tfal milli fl-adulti. Fit-tfal u adolexxenti t'eta' ta' 4-16-il sena, ir-rimettar (komuni ħafna, 11.2%), aġitazzjoni (komuni, 3.4%), tibdil fil-burdati (komuni, 2.1%), tibdil spiss ta' emozzjonijiet (komuni, 1.7%), aggressjoni (komuni, 8.2%), mġieba abnormali (komuni, 5.6%), u telqa (komuni, 3.9%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn gruppi ta' etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurta' totali. F'trabi u tfal t'eta' minn xahar sa inqas minn 4 snin, irritabilta' (komuni ħafna, 11.7%) u ko-ordinazzjoni abnormali (komuni, 3.3%) kienu rappurtati iżjed frekwentament minn fil-gruppi t'etajjiet oħra jew mill-profil ta' sigurta' totali.

Studju ta' sigurta' fil-pedjatrija, ikkontrollat mill-plaċebo u double-blind b' disinn non-inferiority kejjel l-effetti kognittivi u newropsikoloġiċi ta' levetiracetam f'tfal ta' 4 sa 16-il sena t'eta' b' aċċessjonijiet tat-tip partial onset. Kien konkluż li levetiracetam ma kienx differenti (mhux inferjuri) mill-plaċebo fejn jidhol il-bidla mill-linja bażi tal- Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score fil-popolazzjoni skond il-protokol. Riżultati li għandhom x'jaqsmu mal-funzjoni tal-imġieba u dik emozjonali juru aggravament fil-pazjenti trattati b' levetiracetam f'imġieba aggressive kif imkejjel b' mod standardizzat u sistematiku bl-użu ta' strument validat (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Iżda pazjenti li ħadu levetiracetam fl-istudju ta' follow-up open label li sar fit-tul, ma kellhomx espenjenza ta' aggravament, u fil-medda, fil-funzjoni tal-imġieba u emozjonali; f'kejl partikolari ta' imġieba aggressiva, din ma kinitx aghar mill-linja bażi.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V

### **4.9 Doża eċċessiva**

#### Sintomi

Wara doži eċċessivi ta' Matever, ġew osservati effetti ta' hedla, aġitazzjoni, aggressjoni, tnaqqisfil-livell ta' kuxjenza, livell baxx tar-rifless respiratorju, u koma.

#### X'għandek tagħmel f'każ ta' doża eċċessiva

M'hemmx antidotu speċifiku għal levetiracetam. Wara doża eċċessiva jiġu trattati s-sintomi. Dan jista' jinvolvi anke id-dijalizi tad-demem. L-effiċjenza ta' l-estrazzjoni tad-dijalizi hija ta' 60 % għal levetiracetam u ta' 74 % għall-prodott ewlieni tal-metaboliżmu.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini għall-kontra l-epilessija, mediċini għall-kontra l-epilessija oħra, Kodiċi ATC: N03AX14.

Is-sustanza attiva, levetiracetam hija derivattiva ta' pyrrolidone (S-enantiomer ta'  $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), u ma jixbaħx kimikament lil sustanzi attivi oħrajn li jintużaw kontra l-epilessija.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mod kif jaħdem levetiracetam għadu jrid jiġi oċarat. Esperimenti li saru *in vitro* u *in vivo* jgħatu x'nifhmu li levetiracetam ma jibdilx il-karatteristiċi taċ-ċelloli baċi u n-newrotrasmissjoni normali.

Studji *in vitro* juru li levetiracetam jaffetwa livelli ta'  $Ca^{2+}$  intranewronali billi jinibixxi parzjalment il-kurrenti ta'  $Ca^{2+}$  tat-tip N u billi jnaqqas kemm jintreħa  $Ca^{2+}$  mill-ħażniet intranewronali. Huwa wkoll jaqleb parzjalment it-tnaqqis f' kurrenti gated b' GABA u glycine indotti b' żingu u  $\beta$ -carbolines. Barra minn dan, levetiracetam kien ukoll muri f' studji *in vitro* li jehel ma post speċifiku fit-tessut tal-moħħ tal-ġrieden u annimali gerriema. Dan il-post fejn jehel huwa l-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A, li hu magħruf li hu involut fil-fużjoni tal-bużżieqa u exositozi ta' neurotransmitter. Levetiracetam u sustanzi relatati oħra juru affinita' li jehlu mal-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A b' rata li tikkorralata mal-qawwa tal-protezzjoni li jagħtu kontra l-aċċessjonijiet fil-mudell ta' l-epilessija awdjoġeniku fil-ġurdien. Dan it-tagħrif jissuġġerixxi li l-interazzjoni bejn levetiracetam u l-proteina tal-bużżieqa tas-sinapsi 2A donnhom jikkontribwixxu għall-mekkaniżmu ta' azzjoni kontra l-epilessija tal-prodott mediċinali.

#### Effetti farmakodinamiċi

Levetiracetam jgħati protezzjoni kontra aċċessjonijiet kemm tat-tip parzjali kif ukoll tat-tip primarji ġeneralizzati f'firxa wiesgħa ta' mudelli f'annimali. Dan jsir mingħajr ma jkollu l-effett li jikkawża aċċessjonijiet. Il-prodott ewlieni tal-metaboliżmu m'huwiex attiv. Il-profil farmakoloġiku wiesa' ta' levetiracetam ġie ikkomfermat permezz ta' l-azzjoni fil-bniedem fuq l-epilessija kemm dik tat-tip parzjali u kemm dik ġeneralizzata (l-attività elettrika tipika fl-epilessija/ r-rispons fotoparoksiżimali).

#### Effikaċja klinika u sigurtà

*Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'generalizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'adulti, adolexxenti u tfal minn 4 snin b'epilessija:*

F'adulti, l-effiċjenza ta' levetiracetam kien muri fi 3 studji double-blind ikkontrollati minn placebo f' dozi ta' 1 000 mg, 2 000 mg, jew 3 000 mg/ kuljum, mogħtija f' 2 dozi separati, b'trattament li dam sa 18 il-ġimgħa. F'analisi miġbur, il-perċentaġġ ta' pazjenti li laħqu tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgħa ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali b' doża stabli (12/14 ġimgħa), kien ta' 27.7 %, 31.6 % u 41.3 % għal pazjenti fuq 1 000, 2 000, jew 3 000 mg ta' levetiracetam rispettivament u ta' 12.6 % għal pazjenti fuq il-placebo.

### Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriki (4 sa 16 il-sena), l-effiċjenza ta' levetiracetam kien muri f' studju double-blind ikkontrollat minn placebo li inkluda 198 pazjent b'trattament li dam 14 il-ġimgħa. F'dan l-istudju, il-pazjenti ħadu levetiracetam b'ħala doża fissa ta' 60 mg/kg/ġurnata (maqsuma f' darbtejn kuljum). 44.6 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 19.6 % ta' pazjenti fuq il-placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew iżjed mill-linja bażi fil-frekwenza fil-ġimgħa ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali. Bi trattament li jkompli fit-tul, 11.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas 6 xhur u 7.2 % ma kellhomx aċċessjonijiet għal mill-inqas sena.

35 trabi ta' inqas minn sena b' aċċessjonijiet partial onset kienu esposti f' studji kliniċi kkontrollati minn placebo li minnhom 13 biss kienu iżgħar minn 6 xhur.

*Monoterapija fit-trattament ta' aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm b'generalizzazzjoni sekondarja kif ukoll mingħajr f'pazjenti minn 16 il- sena li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija.*

L-effikaċja ta' levetiracetam b'ħala monoterapija ġiet stabbilita f' studju li qabblu b' mod double-blind, parallel group, non-inferiority ma' carbamazepine f' għamla li jintreħa b' mod kontrollat (CR) f'576 pazjenti ta' 16 il-sena jew iżjed li għadhom kif ġew dijanjostikati b' epilessija. Il-pazjenti kellhom jipprezentaw ruħhom b'aċċessjonijiet parzjali mhux provokati jew b'aċċessjonijiet ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic biss. Il-pazjenti kienu maqsuma mingħajr ma ġew magħzula biex jieħdu jew carbamazepine CR 400 - 1200 mg/ġurnata jew levetiracetam 1 000 – 3 000 mg/ġurnata, b'trattament li dam sa 121 ġimgħa skond kemm kien ir-rispons.

Kien hemm 73.0 % tal-pazjenti li ġew trattati b' levetiracetam u 72.8 % ta' pazjenti li ġew trattati b' carbamazepine-CR li damu sitt xhur mingħajr aċċessjonijiet; id-differenza assoluta aġġustata bejn it-trattamenti kienet ta' 0.2 % (95 % CI: -7.8 8.2). Iżjed minn nofs il-pazjenti baqaw mingħajr aċċessjonijiet għal 12 il-xahar ( 56.6 % u 58.5 % tal-pazjenti fuq levetiracetam u fuq carbamazepine CR rispettivament).

Fi studju li jirrifletti l-prattika klinika, l-mediċini ta' kontra l-epilessija li ingħataw fl-istess hin setgħu jiġu mwaqqfa f' numru limitat ta' pazjenti li rrispondew għal terapija miżjuda b' levetiracetam (36 pazjent minn 69).

*Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet mijokloniċi f'adulti u adolexxenti min 12 il-sena b'epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.*

L-effiċjenza ta' levetiracetam kien muri f' studju double-blind ikkontrollati minn placebo f' i studju li dam 16 il-ġimgħa, f' pazjenti ta' 12 il-sena jew iżjed li jbagħtu minn epilessija ġeneralizzata idjopatika b'aċċessjonijiet mijokloniċi b'sindromi differenti. Il-maġġoranza ta' pazjenti pprezentaw b' epilessija tat-tip mijoklonika li tibda fiż-żgħożija.

F'dan l-istudju, levetiracetam ingħata f' doża ta' 3 000 mg/ġurnata f' żewġ dozi separati.

58.3 % tal-pazjenti trattati b' levetiracetam u 23.3 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom mill-inqas 50 % ta' tnaqqis fil-ġranet b'aċċessjonijiet mijokloniċi fil-ġimgħa. B'trattament li jkompli fit-tul, 28.6 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas 6 xhur u 21.0 % ma kellhomx aċċessjonijiet mijokloniċi għal mill-inqas sena.

*Terapija miżjuda fit-trattament ta' aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic f' adulti u adolexxenti minn 12 il-sena b'epilessija ġeneralizzata idjopatika.*

L-effikaċja ta' levetiracetam kienet stabbilita f' studju double-blind, ikkontrollat minn placebo ta' 24 ġimgħa, li inkludiet adulti, adolexxenti u numru limitat ta' tfal b' epilessija tat-tip ġeneralizzata idjopatika b' aċċessjonijiet ġeneralizzati primarji tat-tip tonic-clonic (PGTC) f' sindromi ( epilessija mijoklonika li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence li tibda fiż-żgħożija, epilessija tat-tip absence fit-tfal, jew epilessija b' aċċessjonijiet Grand Mal meta jqumu). F' dan l-istudju, id-doża ta' levetiracetam kienet ta' 3 000 mg/ġurnata fl-adulti u l-adolexxenti jew 60 mg/kg/ġurnata fit-tfal, li ingħataw f' 2 doži separati.

72.2 % ta' pazjenti fuq levetiracetam u 45.2 % tal-pazjenti fuq placebo kellhom tnaqqis ta' 50 % jew aktar fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet PGTC fil-ġimgħa. B' trattament li jittkompla fit-tul, 47.4 % tal-pazjenti ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas 6 xhur u 31.5 % ma kellhomx aċċessjonijiet tat-tip tonic-clonic għal mill-inqas sena.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-profil farmakokinetiku ġie muri wara l-użu mill-ħalq. Doża waħda ta' 1 500 mg ta' levetiracetam miżjud b' 100 ml ta' dilwent kompattibli u li jittiehed b' infużjoni minn ġol-vina f' 15 il-minuta hija bijoekwivalenti għal 1 500 mg ta' levetiracetam li tittiehed mill-ħalq, u li tingħata bħala tlett pilloli ta' 500 mg.

Kienet evalwati, it-tehid minn ġol-vina ta' doži sa 4 000 mg miżjudin b' 100 ml ta' 0.9 % sodium chloride b' infużjoni f' 15 il-minuta u doži sa 2 500 mg miżjudin b' 100 ml ta' 0.9 % sodium chloride b' infużjoni f' 5 minuti. Il-profil farmakokinetiku u ta' sigurta' ma wrew ebda problemi ta' sigurta'.

Levetiracetam għandu solubilità u permejabilità għolja. Il-profil farmakokinetiku huwa lineari bi ftit varjazzjoni bejn pazjenti differenti u fl-istess pazjenti infishom. M'hemm ebda differenza fir-rata li biha jitneħħa mill-ġisem wara li jingħata ripetutament. Il-profil farmakokinetiku li huwa indipendenti mill-ħin kien ikkonfermat wkoll wara infużjoni minn ġol-vina ta' 1500 mg għal 4 ijiem b' doża b.i.d. Xejn ma juri li hemm xi varjabilità rilevanti f' pazjenti ta' sess, razza jew ritmu ċirkadjan differenti. Il-profil farmakokinetiku f' voluntiera f'saħħithom jixbah lil dak f' pazjenti bl-epilessija.

### Adulti u adolexxenti

#### Distribuzzjoni

L-oġġla konċentrazzjoni fil-plażma ( $C_{max}$ ) osservati f' 17 il-pazjent wara doża waħda ta' 1 500 mg li ittiehded b' infużjoni minn ġol-vina f' 15 il-minuta kienet ta'  $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$  (il-medja aritmatika  $\pm$  standard deviation).

M'hemmx tagħrif fuq id-distribuzzjoni fit-tessut tal-bniedem.

La levetiracetam u lanqas il-prodott ewlieni tal-metabolizmu ma jehlu wisq mal-proteini tal-plażma (<10 %).

Levetiracetam jinfirex f' volum li huwa bejn wieħed u ieħor minn 0.5 sa 0.7 l/kg. Dan il-valur huwa qrib il-volum totali ta' l-ilma fil-ġisem.

#### Bijotrasformazzjoni

Levetiracetam mhux metabolizzat estensivament fil-bniedem. Il-mod prinċipali kif jiġi metabolizzat (24 % tad-doża) huwa permezz ta' idroliżi tal-grupp aċetamajd. L-iżoformi taċ-ċitokromju P<sub>450</sub> fil-fwied ma jgħinix il-produzzjoni ta' ucb L057, li huwa l-prodott ewlieni tal-metabolizmu. L-idroliżi tal-grupp aċetamajd seta' jiġi mkejjele f' numru kbir ta' tessuti fosthom iċ-ċelloli tad-demem. Ucb L057 mhuwiex attiv farmakoloġikament.



Kienu wkoll identifikati żewġ prodotti tal-metabolizmu inqas importanti. Wieheġ isir permezz ta' l-idroliżi taċ-ċirku ta' pyrrolidone (1.6 % tad-doża) u l-ieħor isir permezz tal-ftuħ taċ-ċirku ta' pyrrolidone (0.9 % tad-doża). Komponenti oħrajn li ma ġewx identifikati jagħmlu biss 0.6 % mid-doża kollha.

Ma kien hemm ebda evidenza *in vivo* li kien hemm xi tibdil enantjomeriku kemm f' levetiracetam kif ukoll fil-prodott ewlieni tal-metabolizmu.

*In vitro*, kemm levetiracetam u kemm il-prodott ewlieni tal-metabolizmu ma fiġklux l-iżoformi taċ-ċitokromju P<sub>450</sub> fil-fwied ( CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 u UGT1A6) u l-attivitajiet ta' l-epoxide hydroxylase . Levetiracetam m'għandu ebda effett ukoll fuq il-glukuronidazzjoni ta' valproic acid *in vitro*. Levetiracetam kellu ftit jew ebda effett fuq CYP1A2, SULT1E1 jew UGT1A1 f'kolturi ta' ċelloli tal-fwied umani. Levetiracetam ikkawża induzzjoni ħafifa ta' CYP2B6 u CYP3A4. Tagħrif *in vitro* u tagħrif dwar l-interazzjoni *in vivo* fuq kontraċettivi orali, digoxin u warfarina jindikaw li mhux mistenni li jkun hemm induzzjoni sinifikanti ta' l-enzimi *in vivo* .Għalhekk hija improbabli li Matever ma jaqbilx ma' sustanzi oħra b' mod klinikament sinifikanti, u *vice versa*.

### Eliminazzjoni

Il-half life fil-plażma fl-adulti kienet 7±1 sigħat. Din ir-rata ma tibbidilx kemm jekk titbiddel id-doża, kemm jekk jitbiddel il-metodu kif jingħata levetiracetam, kif ukoll jekk jingħata ripetutament. Ir-rata medja li biha jitneħħa għall-kollox kienet ta' 0.96 ml/min/kg.

Il-metodu prinċipali li bih jitneħħa huwa fl-awrina. 95 % tad-doża titneħħa b'dan il-mod. Kwazi 93 % tad-doża kienet mneħħija f' 48 siegħa. 0.3 % tad-doża biss titneħħa go l-ippurgar. Fl-ewwel 48 siegħa, it-tneħħija kumulattiva ta' levetiracetam fl-awrina kienet ta' 66 % tad-doża, iżda dik tal-prodott ewlieni tal-metabolizmu kienet tagħmel biss 24 % tad-doża. Ir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam mill-kliewi hija ta' 0.6 ml/min/kg, filwaqt li dik ta' ucb L057 hija ta' 4.2 ml/min/kg. Dan juri li levetiracetam jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u wara jerġa' jiġi assorbit mit-*tubules*, u li ucb L057 jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll permezz ta' passaġġ attiv mit-*tubules* tal-kliewi. It-tneħħija ta' levetiracetam tixbah dik tal-krejinina.

### Anzjani

Fl-anzjani, il-half life ta' levetiracetam fid-demmm tiżdied b'40 % ( 10 sa 11 - il siegħa). Din hija relatata ma' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi fl-anzjani. (ara sezzjoni 4.2 "Pożologija").

### Indeboliment tal-kliewi

It-tneħħija kemm ta' levetiracetam u kemm tal-prodott ewlieni tal-metabolizmu tixbah dik tal-krejinina. Għalhekk hija rrikmandata li f' pazjenti li jkollhom indeboliment moderat u sever fil-kliewi, id-doża ta' Matever tkun maħduma fuq ir-rata li biha titneħħa l-krejinina (ara sezzjoni 4.2).

F' pazjenti adulti li kienu fl-aħħar stadji tal-marda tal-kliewi u fejn ma' jkun qed jgħaddu xejn mill-kliewi, il-half life ta' levetiracetam fid-demmm kienet 25 siegħa waqt perijodi ta' bejn id-dijalizi u 3.1 sigħat fil-perijodi waqt li tkun qed issir id-dijalizi.

It-tneħħija frazzjonali kienet ta' 51 % ta' levetiracetam waqt sezzjoni tad-dijalizi tipika li damet 4 sigħat.

### Indeboliment tal-fwied

M'hemmx differenzi fir-rata ta' tneħħija ta' levetiracetam f' pazjenti b' mard hafif u moderat tal-fwied. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti b' mard serju tal-fwied din kienet imnaqqa b'izjed minn 50 % minħabba ħsara wkoll fil-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

*Tfal ( 4 sa 12-il sena)*

Il-farmakokinetika f' pazjenti pedjatriċi ma kienx investigat wara l-użu minn ġol-vina. Imma bbażat fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' levetiracetam, il-farmakokinetika fl-adulti wara li jingħata minn ġol-vina u l-farmakokinetika fit-tfal wara amministrazzjoni orali, l-esponiment (AUC) ta' levetiracetam huwa mistenni li jkun l-istess fil-pazjenti pedjatriċi ta' eta` minn 4 sa 12 snin wara li jittiehed minn ġol-vina u minn ġol-ħalq.

Wara li ngħatat doża orali waħda li tammonta għal 20 mg/kg lil tfal bl-epilessija (6 sa 12 il-sena), il-half life ta' levetiracetam kienet ta' 6.0 sigħat. It-tneħħija ta' levetiracetam fit-tfal kienet 30 % iżjed minn dik f'adulti li jbatu mill-epilessija meta giet ikkunsidrata d-differenza fil-piż.

Levetiracetam kien assorbit malajr f' tfal b'epilessija (4 sa 12 il-sena) wara li ingħataw doża orali repetuta (20 sa 60 mg/kg/day). Il-koncentrazzjoni massima fil-plażma kienu osservati 0.5 sa 1.0 siegħa wara d-doża. Żiediet linejari u proporzjonali għad-doża kienu osservati bil- koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma u l-erja taħt il-kurva. Il-half-life ta' eliminazzjoni kien bejn wieħed u ieħor 5 siegħat. Il-clearance fil-ġisem deher li kien 1.1 ml/min/kg.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux fuq l-użu kliniku meħud minn studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer, ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Fl-livelli t'esponiment simili ta' dik fil-bniedem, deheru effetti mhux mixtieqa l-izjed fil-far u fl-livelli inqas fil-ġurdien li ma deheru waqt studji kliniċi. Dawk l-effetti li jista' jkollhom rilevanza fl-użu kliniku huma: bidliet fil-fwied li jindikaw rejazzjonijiet bħal żieda fil-piż u ipertrofija ċentrilobulari, żieda fil-livell tax-xaħam u żieda fl-enzimi tal-fwied fil-plażma.

Ebda effett mhux mixtieq fuq il-fertilita` maskili jew femminili jew abbilta` riproduttiva ma kienu osservati fil-firien f' doži sa 1 800 mg/kg/day (x 6 l-MRHD fuq baži ta' mg/m<sup>2</sup> jew t'esponiment) fil-ġenituri u l-ġenerazzjoni F1.

Żewġt studji fuq l-iżvillup ta' l-embriju u l-fetu (EFD) saru fil-far b' 400, 1 200 u 3 600 mg/kg/ġurnata. B' 3 600 mg/kg/ġurnata, f' studju wieħed miż-żewġt studji EFD, kien hemm tnaqqis żgħir fil-piż tal-fetu marbut ma' żieda marginali f' varjazzjonijiet skeletali/ abnormalitajiet minuri. Ma kienx hemm effett fuq il-mortalita` tal-embriju u ebda żieda fl-inciċenza ta' malformazzjonijiet. The NAOEL (Livell ta' Ebda Effett Avvers Osservat) kien ta' 3 600 mg/kg/ġurnata għal firien femminili tqal ( x12 il-MRHD fuq baži ta' mg/m<sup>2</sup>) u 1 200 mg/kg/ġurnata għal feti.

Erba' studji dwar l-iżvillup tal-embriju u l-fetu saru fil-fniek li koprew doži ta' 200, 600, 800, 1 200 u 1 800 mg/kg/ġurnata. Il-livell tad-doża ta' 1800 mg/kg/ġurnata indotta tossiċita` maternal sostanzjali u tnaqqis fil-piż tal-fetu assoċjat ma' tnaqqis fl-inciċenza ta' feti b' abnormalitajiet kardjovaskolari/skeltrali. In- NOAEL kien ta' <200 mg/kg/ġurnata fl-ommijiet u 200 mg/kg/ġurnata għal-feti (ugwali għal MRHD fuq baži ta' mg/m<sup>2</sup>).

Studju fuq l-iżvillup li sar waqt u wara t-tqala sar fil-firien b' doži ta' levetiracetam ta' 70, 350 u 1 800 mg/kg/ġurnata. In- NOAEL kien ta' ≥ 1800 mg/kg/ġurnat għal firien femminili F0, u għas-sopravivenza, kobor u l-iżvillup taż-żrameg F1 sa kemm jibdeu jieklu weħedhom ( x6 il-MRHD fuq baži ta' mg/m<sup>2</sup>).

Studji fl-animali tat-twelid u ġovanili fil-firien u l-klieb wrew li ma kienx hemm effetti avversi fil-punti tat-tmiem standard tal-iżvillup jew maturazzjoni b' doži sa 1 800 mg/kg/ġurnata ( x6 – 17 il-MRHD fuq baži ta' mg/m<sup>2</sup>).

Rapport ta' Stima tar-Riskju Ambjentali (ERA)

L-użu ta' Matever skond it-tagħrif tal-prodott mhux mistenni li jirriżulta f' impatt ambjentali inaċċettabli (ara sezzjoni 6.6).

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium acetate trihydrate  
Glacial acetic acid  
Sodium chloride  
Ilma għall-injezzjonijiet

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali ma' jistax jiġi dilwit ma' prodotti oħra mediċinali għajr dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Mill-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara li jiġi jilwit. Jekk ma jintużax immedjatament, l-użu waqt li jinħażen u l-kundizzjonijiet qabel ma jintuża huma r-risponsabilta' ta' min qed juża l-mediċina. Dan m'għandux ikun iżjed minn 24 siegħa f' 2 sa 8°C, sakemm ma ġiex dilwit f' post b' kundizzjonijiet mhux settiċi ikkontrollati u kkonfermati.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux l-ebda htigijiet speċjali għal ħażna. Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

vjali tal-ħġieg (tip I) ta' 5 ml b'għatu b' wiċċ tat-bromobutyl u ssiġillati b' tap li jinqala tal-aluminjum. Kull kaxxa tal-kartun fiha 10 vjali.

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Ara iskada 1 għall-preparazzjoni rikkmandata kif ukoll il-metodu rikmandat ta' kif jingħata l-konċentrat Matever biex tilhaq doża totali ta' 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg, jew 3 000 mg kuljum, f' żewġt doži separati.

Skeda 1. L-metodu ta' preparazzjoni u ta' kif jingħata rikkmandat bil-konċentrat ta' Matever

Doża	Volum li jingħibed	Volum ta' dilwent	Hin tal-infuzjoni	Frekwenza ta' kif jingħata	Doża totali ta' kuljum
250 mg	2.5 ml (nofs vjala ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	500 mg/ġurnata
500 mg	5 ml (vjala waħda ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	1 000 mg/ġurnata
1 000 mg	10 ml (żewġt vjali ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	2 000 mg/ġurnata
1 500 mg	15 ml (tlett vjali ta' 5ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	3 000 mg/ġurnata

Dan il-prodott mediċinali huwa għall-użu ta' darba. Xi soluzzjoni li ma tintużax trid tintrema.

Il-konċentrat Matever instab li kien fiżikament kompattibli u kimikament stabli meta mħallat ma' dawn id-dilwenti għal mill-inqas 24 siegħa u meta maħżuna f' basktijiet tal-PVC f' temperatura ta' l-ambjent kontrollata ta' 15- 25 °C.

Dilwenti:

- injezzjoni ta' sodium chloride (0.9%)
- injezzjoni ta' Lactated Ringer
- injezzjoni ta' Dextrose 5%

Prodott mediċinali li fih il-frak jew li tilef il-kulur m' għandux jintuża.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL -AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.,  
153 51 Pallini  
Attiki, Il-Greċja  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Fax: +30 21066 66749

## **8. NUMRU(I) TAL -AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/711/030

## **9. DATA TAL -EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 03 Ottubru 2011  
Data tal-aħħar tiġdid: 29 Ġunju 2016

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropea għall il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT- TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

***Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni***

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.,  
153 51 Pallini  
Attiki, Il-Greċja

***Pilloli miksija b'rita***

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.,  
153 51 Pallini  
Attiki, Il-Greċja

Pharmathen International S.A.  
Industrial Park Sapes,  
Rodopi Prefecture, Block No 5,  
Rodopi 69300,  
Il-Greċja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**C. KONDIZZJONIJIET OHRA U DAK LI HEMM BŻONN GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) ta d-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)  
Mhux applikabbli

**ANNES III**

**TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETA**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kaxxa ta' 20, 30, 50, 60, 100  
pakkett b'hafna fih 200 (2 x 100) [INKLUŻA IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI]**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Matever 250 mg pilloli miksija b'rita  
levetiracetam

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(D) ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' levetiracetam

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih sunset yellow FCF aluminium lake (E110). Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

20 pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita  
50 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita  
Pakkett b'hafna: 200 (2 pakketti b'100) pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Jittiehed mill-halq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN  
FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Il-Greċja  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Matever 250 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

Bar code 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DEJTA TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN

NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Pakkett intermedjarju li fih 100 pillola għal pakkett b'hafna ta' 200 (2 x 100) pillola [MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI]**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Matever 250 mg pilloli miksija b'rita  
levetiracetam

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(D) ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 250 mg ta' levetiracetam

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih sunset yellow FCF aluminium lake (E110). Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

100 pillola miksija b'rita. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna li fih, dan il-pakkett m'għandux jinbiegħ separatament.  
Parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Jittiehed mill-ħalq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA' JIDHIRX U MA' JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma' jidhirx u ma' jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Il-Greċja  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/711/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Matever 250 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DEJTA TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

**Aluminjum/ folja tal- PVC/PE/PVDC**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Matever 250 mg pilloli miksija b' rita  
levetiracetam

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TOEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA ta' 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120  
pakkett b'hafna fih 200 (2 x 100) [INKLUŻA IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI]**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Matever 500 mg pilloli miksija b'rita  
levetiracetam

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(D) ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg ta' levetiracetam

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pillola miksija b'rita  
20 pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita  
50 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita  
120 pillola miksija b'rita  
Pakkett b'hafna: 200 (2 pakketti b'100) pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra il-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Jittiehed mill-halq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Il-Greċja  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Matever 500 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

Bar code 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DEJTA TINGHARA MILL-BNIEDEM**



PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Pakkett intermedjarju li fih 100 pillola ghal pakkett b'hafna ta' 200 (2 x 100) pillola  
[MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI]**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Matever 500 mg pilloli miksija b'rita  
levetiracetam

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(D) ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg ta' levetiracetam

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

100 pillola miksija b'rita. Part minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Jittiehed mill-halq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN  
MA' JIDHIRX U MA' JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma' jidhirx u ma' jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Il-Greċja  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/711/014

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Matever 500 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DEJTA TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

**Aluminjum/ folja tal- PVC/PE/PVDC**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Matever 500 mg pilloli miksija b' rita  
levetiracetam

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TOEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA ta' 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120  
pakkett b'hafna fih 200 (2 x 100) [INKLUŻA IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI]**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Matever 750 mg pilloli miksija b'rita  
levetiracetam

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(D) ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 750 mg ta' levetiracetam

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih sunset yellow FCF aluminium lake (E110). Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

20 pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita  
50 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
80 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita  
120 pillola miksija b'rita  
Pakkett b'hafna: 200 (2 pakketti b'100) pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Jittiehed mill-halq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Il-Greċja  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Matever 750 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

Bar code 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DEJTA TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Pakkett intermedjarju li fih 100 pillola għal pakkett b'hafna ta' 200 (2 x 100) pillola  
[MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI]**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Matever 750 mg pilloli miksija b'rita  
levetiracetam

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(D) ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 750 mg ta' levetiracetam

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih sunset yellow FCF aluminium lake (E110). Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

100 pillola miksija b'rita. Parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Jittiehed mill-halq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN  
MA' JIDHIRX U MA' JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma' jidhirx u ma' jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**



**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Il-Greċja  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/711/022

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Matever 750 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DEJTA TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

**Aluminjum/ folja tal- PVC/PE/PVDC**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Matever 750 mg pilloli miksija b' rita  
levetiracetam

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TOEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA ta' 10, 20, 30, 50, 60, 100**  
**pakkett b'hafna fih 200 (2 x 100) [INKLUŻA IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI]**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Matever 1000 mg pilloli miksija b'rita  
levetiracetam

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(D) ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 1000 mg ta' levetiracetam

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lattożju. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pillola miksija b'rita  
20 pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita  
50 pillola miksija b'rita  
60 pillola miksija b'rita  
100 pillola miksija b'rita  
Pakkett b'hafna: 200 (2 pakketti b'100) pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Jittiehed mill-halq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINZAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIETSPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Il-Greċja  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Matever 1000 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

Bar code 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DEJTA TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Pakkett intermedjarju li fih 100 pillola għal Pakkett b'hafna ta' 200 (2 x 100) pillola [MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI]**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Matever 1000 mg pilloli miksija b'rita  
levetiracetam

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(D) ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 1,000 mg ta' levetiracetam

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lattożju. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

100 pillola miksija b'rita. Part minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Jittiehed mill-halq

**6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINZAMM FEJN MA' JIDHIRX U MA' JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma' jidhirx u ma' jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIETSPECJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Il-Greċja  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. NUMRU(I) TA' L -AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/711/029

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Matever 1000 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DEJTA TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

**Aluminjum/ folja tal- PVC/PE/PVDC**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Matever 1000 mg pilloli miksija b' rita  
levetiracetam

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TOEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA ta' 10 vjali**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Matever 100 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
levetiracetam

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(D) ATTIVA**

Vjala waħda fiha 500 mg /5 ml levetiracetam.  
Kull ml fih 100 mg levetiracetam.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih glacial acetic acid, ilma għall-injezzjonijiet, sodium acetate trihydrate, sodium chloride.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

500 mg/ 5 ml

10 vjali ta' koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Jittiehed minn ġol-vina

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Uża immedjament wara li jiġi dilwit.

**9. KONDIZZJONIJIETSPEĊJALI TA' KIF JINHAZEN**

M'hemmx prekawzjonijiet speċjali għal hażna qabel ir-rikostituzzjoni. Wara li jiġi dilwit is-soluzzjoni għall-infużjoni hija stabbli għal 24 siegħa f' 2 °C - 8 °C (fi frigg).

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Il-Greċja  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/711/030

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Matever 100 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D**

2D barcode li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DEJTA TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

vjala ta' 5 ml

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Matever 100 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
levetiracetam  
IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA SKADENZA**

EXP  
Uża immedjatement wara li jiġi dilwit.

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

500 mg/5ml

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Matever 250 mg pilloli miksija b'rita**  
**Matever 500 mg pilloli miksija b'rita**  
**Matever 750 mg pilloli miksija b'rita**  
**Matever 1000 mg pilloli miksija b'rita**

levetiracetam

### **Aqra dan il-fuljett kollu qabel int jew it-tifel/tifla tibdew tiehdu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti ghalik.**

- Zomm dan il-fuljett. Jista jkollok b'zonn terġa taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew spizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek. Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhum Matever u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma' tiehru Matever
3. Kif għandek tiehru Matever
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Matever
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhum Matever u għalxiex jintuża**

Levetiracetam hija medicina għal kontra l-epilessija (użata biex tittratta l-aċċessjonijiet f-epilessija).

Matever huwa wżat:

- Waħdu f'adulti u adolexxenti minn 16 il-sena b'epilessija li għadha kif giet iddijanostikata, fit-trattament ta' ċertu forma ta' epilessija. L-epilessija hija kondizzjoni fejn il-pazjent ikollu aċċessjonijiet ripetuti. Levetiracetam huwa użat għat-tip ta' epilessija fejn fil-bidu l-aċċessjonijiet jaffetwaw naħa waħda biss tal-moħħ imma jista wara dak iż-żmien jestendi għal erjas ikbar fiż-żewġ naħiet tal-moħħ (aċċessjoni partial onset kemm bil, kif ukoll mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja). Levetiracetam ingħata lilek mit-tabib sabiex inaqqas in- numru ta' aċċessjonijiet.
- Biex jiżdied ma' medicini oħra ta' kontra l-epilessija fit-trattament
  - aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm bil, kif ukoll mingħajr ġeneralizzazzjoni f'adulti, adolexxenti, tfal u trabi minn eta` ta' xahar.
  - aċċessjonijiet tat-tip mijokloniċi (skossi qosra, bħal xokk f muskolu jew grupp ta' muskoli) f'adulti u adolexxenti minn 12 snin b'epilessija tat-tip mijoklonika li tibda fiż-żgħożija
  - aċċessjonijiet primarji u ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic (aċċessjonijiet maġġuri, inkluż telf ta' koxjenza) f'adulti u adolexxenti 12 il-sena b'epilessija idjopatika. ġeneralizzata (it-tip ta' epilessija li hi maħsuba li għandha kawża ġenetika).

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehru Matever**

#### **Tiehux Matever**

- jekk inti allergiku għal levetiracetam, derivattivi ta' pyrrolidonejew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

#### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Matever

- Jekk int tbat i minn problemi fil-kliewi, oqgħod fuq li jgħidlek it-tabib. Dan/din jista' jiddeċiedi li jbidillek id-doża.
- Jekk tinnota li it-tifel/tifla tiegħek qed tikber iżjed bil-mod jew żvillup tal-puberta' mhux mistenni, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.
- Numru żgħir ta' nies fuq trattament b' medicini ta' kontra l-epilessija bħal Matever kellhom ħsibijiet li jweggħu jew joqtlu lilhom infushom. Jekk għandek xi sintomi ta' depressjoni u/jew ħsibijiet ta' suwiċidju, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.
- Jekk għandek storja fil-familja jew storja medika ta' ritmu tal-qalb irregolari (li jidher fuq elettrokardjogramma), jew jekk għandek marda u/jew tieħu trattament li jagħmlek suxxettibbli għal irregolaritajiet fit-taħbit tal-qalb jew żbilanċi fil-melħ.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin jiggrava jew idum iktar minn ftit jiem:

- Ħsibijiet anormali, thossok irritabbli jew tirreagixxi b' mod aktar aggressiv milli normalment tagħmel, jew jekk int jew il-familja u l-ħbieb tiegħek tindunaw b' bidliet importanti fil-burdata jew fl-imgiba.
- Aggravar tal-epilessija  
F'każijiet rari, l-aċċessjonijiet tiegħek jistgħu jmorru għall-agħar jew isehħu aktar ta' spiss, l-aktar matul l-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament jew żieda fid-doża. Jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi ġodda waqt li tieħu Matever, ara tabib mill-aktar fis possibbli.

### **Tfal u adolexxenti**

- Matever mhux indikat biex jintuża waħdu (monoterapija) fit-tfal u adolexxenti taħt is-16-il sena.

### **Medicini oħra u Matever**

Għid lit-tabib jew spizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew jista' jkun li ser tieħu xi medicini oħra .

Tieħux macrogol (medicina li tintuża bħala lassativ) għal siegħa qabel u siegħa wara li tieħu levetiracetam għaliex dan jista' jirrizulta f telf tal-effett tiegħu.

### **Tqala u treddigh**

Jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek għal parir, jekk inti tqila jew qed tradda', tahseb li inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, qabel tieħu din il-medicina. Levetiracetam jista' jintuża waqt it-tqala, biss jekk wara evalwazzjoni bir-reqqa t-tabib tiegħek jikkunsidra li hemm bżonn għalih.

M'għandekx twaqqaf it-trattament tiegħek mingħajr ma l-ewwel tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Riskju li jista' jkun hemm xi diffetti għat-tarbija ġol-guf ma jistax jiġi kompliment eskluż.

Mhux irrikkmandat t-treddigh waqt it-trattament.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Billi Matever jista' jheddek, jista' jkollu effett fuq l-ħila tiegħek li ssuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni,. Dan jista' jiġri l-iżjed fil-bidu tat-trattament jew wara żieda fid-doża.

M'għandekx issuq jew tuża' magni sakemm ma jiġi stabbilit li ma jaffettwax il-ħila tiegħek li tagħmel dawn l-attivitajiet.

### **Matever 250mg, 750 mg pilloli fihom Sunset Yellow FCF (E110)**

Sunset Yellow FCF (E110) sustanza li tgħati l-kulur tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Il-pilloli Matever ta' qawwiet l-oħra ma fihomx dan l-ingredjent.

### **Matever 1000 mg pilloli fih lactose**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor (e.ż. lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott medicinali.

Il-pilloli Matever ta' qawwiet l-oħra ma fihomx dan l-ingredjent.

## **3. Kif għandek tieħu Matever**

Għandek dejjem tieġu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruġhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Għandek tieġu n-numru ta' pilloli skond l-istruzzjonijiet tat-tabib.

Matever għandu jittiehed darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija, madwar fl-istess hin kuljum.

### **Terapija Miżjuda u monoterapija (mill-età ta' 16-il sena)**

- **Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew aktar:**

Doża rakkomandata: bejn 1 000 mg u 3 000 mg kuljum.

Meta l-ewwel tibda tieġu Matever, it-tabib tiegħek ser jiktiblek **doża aktar baxxa** matul il-ġimagħtejn qabel ma jibdik fuq l-iżjed doża baxxa ta' kuljum.

*Eżempju: jekk id-doża ta' kuljum tiegħek hija maħsuba li tkun 1 000 mg, id-doża tal-bidu mnaqqsa tiegħek hija pillola 1 ta' 250 mg filgħodu u pillola 1 ta' 250 mg filgħaxija, u d-doża se tiżdied bil-mod biex tilhaq 1 000mg kuljum wara ġimagħtejn.*

- **Adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew anqas:**

It-tabib tiegħek ser jiktiblek l-aktar forma farmaċewtika xierqa ta' Matever skont il-piż u d-doża.

- **Doża fit-trabi (xahar sa 23 xahar) u tfal (2 sa 11-il sena) li jiżnu anqas minn 50 kg:**

It-tabib tiegħek ser jiktiblek l-aktar forma farmaċewtika xierqa ta' Matever skont l-età, il-piż u d-doża.

Levetiracetam 100 mg/ml soluzzjoni orali hija formulazzjoni aktar xieraq għat-trabi u t-tfal taħt l-età ta' 6 snin u lit-tfal u l-adolexxenti (minn 6 sa 17-il sena) li jiżnu inqas minn 50 kg u meta l-pilloli ma jippermettux dożaġġ preċiż.

### **Kif jittiehed**

Ibla il-pilloli Matever ma' ammont xieraq ta' likwidu (eż. tazza ilma). Tista' tieġu Matever kemm mal-ikel kif ukoll mingħajr. Wara li jittiehed mill-ħalq levetiracetam jista' jhalli togħma morra.

### **Kemm għandu jidm it-trattament**

- Matever huwa wżat bħala trattament għal marda kronika. Trid tibqa' tieġu Matever sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.
- Twaqqafx it-trattament jekk ma jgħidlekx it-tabib għax dan jista' jżidlek l-aċċessjonijiet.

### **Jekk tieġu Matever aktar milli suppost għandek**

Effetti mhux mixtieqa li possibilment ikun hemm wara li jitteihed iżjed Matever milli suppost huma: ngħas, aġitazzjoni, aggressjoni, nuqqas ta' vigilanza, inhibizzjoni ta' nifs u koma.

Għarraf lit-tabib tiegħek jekk ħadt iżjed Matever milli jmisssek. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi l-aħjar trattament possibli għat-trattament tal-overdose.

### **Jekk tinsa tieġu Matever**

Għarraf it-tabib tiegħek jekk insejt tieġu doża waħda jew iżjed.

M'għandekx tieġu doża doppja biex tpatti għal xi pillola li tkun insejt tieġu.

### **Jekk tieqaf tieġu Matever**

Bħal ma jsir b'medicini ohra kontra l-epilessijagħandek tnaqqas Matever bil-mod biex ma jkunx hemm zieda fl-aċċessjonijiet.

Jekk it-tabib jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'Matever, huwa/hija jgħidlek kif għandek tnaqqas il-pilloli bil-mod.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

Bhall-kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

**Ghid lit-tabib tieghek immedjatament, jew mur l-eqreb departiment tal-emergenza, jekk inti thoss:**

- Debbolizza, thossok rasek qed iddur bik jew stordut jew ikollok diffikultà tieħu nifs, għaliex dawn jistgħu ikunu sinjali ta' reazzjoni allergika (anafilletika) serja
- Nefha fil-wieċ, xofftejn, ilsien u ġerżuma (edima ta' Quincke)
- Sintomi bħal ta' riħ u raxx fuq il-wieċ segwit minn raxx mifruż b' temperatura għolja, zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied murija f' testijiet tad-demmm u zieda f' tip ta' ċellola tad-demmm bajda (esinofilja) u tkabbir fin-nodi limfatiċi (Reazzjoni tad-Droga b' Esinofilja u Sintomi Sistemici [DRESS])
- Sintomi bħal volum tal-awrina baxx, għajja, dardir, rimettar, konfużjoni u nefha fir-riġlejn, għekiesi jew fis-saqajn, għax dan jista' jkun sinjal ta' tnaqqis f' daqqa fil-funzjoni tal-kliewi
- Raxx fil-ġilda li tista' tiffirma b'ziewaq u li tkun tidher qisha marki tal-mira żgħar (tikka skura ċentrali mdawwra b'erja iżjed ċara, b' ċirku skur max-xifer) (*eritema multiforme*)
- Raxx mifruż bil-b'ziewaq u ġilda titqaxxar, partikularment madwar il-ħalq, imnieher, għajnejn u ġenitali (*sindromu Stevens-Johnson*)
- Raxx iżjed severa li tikkawża t-tqaxxir tal-ġilda f' iżjed minn 30 % tal-wieċ tal-ġilda (*nekrozi tossika epidermali*)
- Sinjali ta' tibdil serju mentali jew jekk xi hadd madwarek jinnota sinjali ta' konfużjoni, nagħas, amneżija (telf ta' memorja), impediment tal-memorja (tinsa), aġir abnormali jew xi sinjali newroloġiċi oħrajn inkuż movimenti involontarji jew mhux ikkontrollati. Dawn jistgħu ikunu sintomi ta' enċefalopatija.

L-iżjed effetti mhux mixtieqa rrapportati huma nażofaringite, nagħas, uġiġħ ta' ras, għeja u sturdament. Fil-bidu tat-trattament jew meta tiżdied id-doża, effetti mhux mixtieqa bħal nagħas, għajja u sturdament jistgħu jkunu iżjed komuni. Dawn l-effetti għandhom iżda jonqsu maż-żmien.

**Komuni hafna:** jista' jaffettwa iżjed minn wiehed minn 10 persuni

- nażofaringite;
- nagħas, uġiġħ ta' ras.

**Komuni:** jista' jaffettwa sa 1 f' 10 persuni

- anoressija (telf t' aptit);
- depressjoni, ostilità jew aggressjoni, anzjeta, insomnja, nervożità jew irritabilità;
- aċċessjonijiet, mard tal-bilanċ (mard tal-ekwilibru), sturdament (sensazzjoni ta' ċaqliq), telqa (nuqqas ta' enerġija u entużjażmu), roġħda (tirtogħod mingħajr ma trid);
- vertigo (sensazzjoni li kollox idur bik);
- sogħla;
- uġiġħ fl-addomenu, dijareja, dispepsja (indigestjoni), rimettar, dardir;
- raxx;
- astenja/għajja.

**Mhux komuni:** jista' jaffettwa sa 1 f' 100 persuni

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlets fid-demmm, tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod fid-demmm;
- tnaqqis fil-piz, zieda fil-piz;
- attentat ta' suwiċidju u ħsibijiet ta' suwiċidju, mġieba abnormali, allucinazzjonijiet, rabja, konfużjoni, attakk ta' paniku, instabilità emozzjonali/tibdil fil-burdati, agitazzjoni;
- amneżija (telf ta' memorja), impediment tal-memorja (tinsa), ko-ordinazzjoni abnormali/ataxja (impediment fil-movimenti ko-ordinati), paraesteżja (tingiż), disturbi fl-attenzjoni (telf ta' koncentrazzjoni);
- diplopja (viżjoni dopplja), viżjoni mċajpra;



- valuri għolja/ abnormali fit-test tal-funzjoni tal-fwied ;
- telf ta' xahar, ekżema, ħakk;
- debolezza fil-muskoli, mijalgja (uġiġħ fil-muskoli);
- korriment.

**Rari:** jista' jaffettwa sa 1 f' 1,000 persuni

- infezzjonijiet;
- tnaqqis fin-numru tat-tipi kollha ta' ċelloli tad-demem;
- reazzjonijiet allergiċi severi (DRESS, reazzjoni anafilattika [reazzjoni allergika severa u importanti], edima ta' Quincke [nefha fil-wiċċ, xofftejn u griżmejn]);
- tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' sodium fid-demem;
- suwiċidju, mard tal-personalita' (problemi ta' mgieba), ħsibijiet abnormali (ħsieb bil-mod, ma tistax tikkonċentra);
- delirju;
- enċefalopatija (ara sottosezzjoni "Għid lit-tabib tiegħek immedjatament" għal deskrizzjoni dettaljata tas-sintomi);
- l-aċċessjonijiet jistgħu jmorru għall-aġħar jew isehħu aktar ta' spiss;
- spażmi fil-muskoli inkontrollabli jaffettwaw ir-ras, it-torso u d-dirgħajn u r-riglejn, diffikulta' biex tikkontrolla l-movimenti, iperkineżja (iperattivita');
- tibdil fir-ritmu tal-qalb (Elettrokardjogramma);
- pankreatite;
- insuffiċjenza tal-fwied, epatite;
- tnaqqis f' daqqa fil-funzjoni tal-kliewi;
- raxx fil-ġilda, li jista' jiffurma b'żieqa u li jidher qisu targi żgħar (tikek ċentrali skuri mdawwra b'erja iżjed pallida, b'ċirku skur mat-tarf) (*erythema multiforme*), raxx diffuz bil-b'żieqa u ġilda li titqaxxar, partikolarment madwar il-ħalq, mniefer, għajnejn u l-ġenitali (*sindrome ta' Stevens-Johnson*), u forma iżjed severa li tikkawża ġilda li titqaxxar f' iżjed minn 30% tal-wiċċ tal-ġilda (*nekroliżi tossiku epidermali*);
- rabdomiolożi (it-tkissir tat-tessut tal-muskoli) u zieda assoċjata fil-creatinine phosphokinase fid-demem. Il-prevalenza hija sinifikament oġħla fil-pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi;
- mixi mzappap jew diffikulta' biex timxi;
- kombinazzjoni ta' deni, ebusija tal-muskoli, pressjoni tad-demem u rata tal-qalb mhux stabbli, konfużjoni, livell baxx ta' kuxjenza (jistgħu jkunu sinjali ta' disturb imsejjaħ *sindrome malinn newrolettiku*). Il-prevelanza hija ferm oġħla f' pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi.

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Matever

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

M'għandekx tuża din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa u l-folja, wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il- medicina m'għandhiex bżonn ebda htigijiet speċjali għall-ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Matever

Is-sustanza attiva hi levetiracetam.

Pillola waħda ta' Matever 250 mg fih 250 mg levetiracetam.

Pillola waħda ta' Matever 500 mg fih 500 mg levetiracetam.

Pillola waħda ta' Matever 750 mg fih 750 mg levetiracetam.

Pillola waħda ta' Matever 1000 mg fih 1000 mg levetiracetam.

Sustanzi oħra jinkludu:

Il-qalba: calcium hydrogen phosphate dihydrate, cellulose microcrystalline, crospovidone (type A), hydroxypropylcellulose (L).

250 mg:

Il-kisja tar-rita: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), talc, propylene glycol (E1520), , , sustanza li jagħtu l-kulur\*.

500 mg:

Film-coating: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), hydroxypropyl cellulose (E463), propylene glycol (E1520), sorbic acid (E200), sorbitan monoleat (E494), vanillin, sustanza li jagħtu l-kulur\*.

750 mg:

Film-coating: hypromellose (E464), iron oxide red (E172), macrogol /PEG 4000, titanium dioxide (E171), sustanza li jagħtu l-kulur\*.

1000 mg:

Film-coating: hypromellose (E464), lactose monohydrate, macrogol/PEG 4000, titanium dioxide (E171).

\*Is-sustanzi li jagħtu l-kulur huma:

pillola 250 mg: indigo carmine aluminium lake (E132), sunset yellow FCF aluminium lake (E110), quinoline yellow aluminium lake (E104)

pillola 500 mg: quinoline yellow aluminium lake (E104),

pillola 750 mg: indigo carmine aluminium lake (E132), sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

pillola 1000 mg: (no additional colourant).

### Id-Dehra ta' Matever u d-daqs tal-pakkett

pillola 250 mg: l-pilloli miksija b'rita huma blu, tawwalin, konvessi miż-żewġ naħat.

pillola 500mg: l-pilloli miksija b'rita huma sofor, tawwalin, konvessi miż-żewġ naħat.

pillola 750mg: l-pilloli miksija b'rita huma roża, tawwalin, konvessi miż-żewġ naħat.

pillola 1000mg: l-pilloli miksija b'rita huma bojod, tawwalin, konvessi miż-żewġ naħat.

Abjad opak PVC / PE / PVDC-Aluminju fojl f'kaxxi tal-kartun.

Il-pilloli Matever huma ppakkjati f'folji f'kaxxai tal-kartun li fihom:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 u pakkett b'ħafna ta' 200 (2 pakketti b' 100) pillola miksija b'rita.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 u pakkett b'ħafna ta' 200 (2 pakketti b' 100) pillola miksija b'rita.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 u pakkett b'ħafna ta' 200 (2 pakketti b' 100) pillola miksija b'rita.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 u pakkett b'ħafna ta' 200 (2 pakketti b' 100) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

### Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

## **Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Pharmathen S.A, 6 Dervenakion Str., 15351 Pallini, Attiki, Il-Greċja.

### **I-Manifattur**

Pharmathen S.A.  
6 Dervenakion Str.  
15351 Pallini, Attiki  
Il-Greċja

jew

Pharmathen International S.A.  
Industrial Park Sapes,  
Rodopi Prefecture, Block No 5,  
Rodopi 69300,  
Il-Greċja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti (Estonia)**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

### **România**

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

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Ailon Pharma Oy  
Puh/Tel: +358 407024992

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Agenzija Ewropea għallil-medicini  
<http://www.ema.europa.eu>

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Matever 100 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni levetiracetam

**Aqra dan il-fuljett kollu qabel inti jew it-tifel/ tifla tiegħek tibdedw tiegħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew spiżjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'hux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Matever u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma' tuża Matever
3. Kif għandek tuża Matever
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Matever
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Matever u għalxiex jintuża

Levetiracetam hija medicina għal kontra l-epilessija (użata biex tittratta l-aċċessjonijiet f-epilessija).

Matever huwa wżat f' pazjenti li diga' ikunu qiegħdin jiehdu medicini oħra għal kontra l-epilessija

- Waħdu fadulti u adolexxenti minn 16 il-sena b' epilessija li għadha kif giet iddijanostikata, fit-trattament ċertu forma ta' epilessija. L-epilessija hija kondizzjoni fejn il-pazjent ikollu aċċessjonijiet ripetuti. Levetiracetam huwa użat għat-tip ta' epilessija fejn fil-bidu l-aċċessjonijiet jaffetwaw naħa waħda biss tal-moħħ imma jista wara dak iż-żmien jestendi għal erjas ikbar fiż-żewġ naħiet tal-moħħ (aċċessjoni partial onset kemm bil, kif ukoll mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja). Levetiracetam ingħata lilek mit-tabib sabiex inaqqas in- numru ta' aċċessjonijiet.
- Biex jiżdied ma' medicini oħra ta' kontra l-epilessija fit-trattament
  - aċċessjonijiet tat-tip parzjali kemm bi kif ukoll mingħajr ġeneralizzazzjoni f' adulti, adolexxenti u tfal minn 4 snin.
  - aċċessjonijiet tat-tip mijokloniċi (skossi qosra, bħal xokk f muskolu jew grupp ta' muskoli) f' adulti u adolexxenti minn 12 snin b' epilessija tat-tip mijoklonika li tibda fiż- żgħożija
  - aċċessjonijiet primarji u ġeneralizzati tat-tip tonic-clonic (aċċessjonijiet maġġuri, inkluż telf ta' koxjenza) f' adulti u adolexxenti minn 12-il sena b' epilessija idjopatika ġeneralizzata(it-tip ta' epilessija li hi maħsuba li għandha kawża ġenetika).

Il-konċentrat Matever huwa alternattiva għal pazjenti li temporanjament ma' jistgħux jiehdu medicina mill-ħalq.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Matever

##### Tużax Matever

- jekk inti allergiku għal levetiracetam, derivattivi ta' pyrrolidonejew xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Matever

- Jekk int tbatni minn problemi fil-kliewi, oqgħod fuq li jgħidlek it-tabib. Dan/din jista' jiddeċiedi li jbidillek id-doża.
- Jekk tinnota li it-tifel/tifla tiegħek qed tikber iżjed bil-mod jew żvillup tal-puberta' mhux mistenni, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.
- Numru żgħir ta' nies fuq trattament b' medicini ta' kontra l-epilessija bħal Matever kellhom ħsibijiet li jweggħu jew joqtlu lilhom infushom. Jekk għandek xi sintomi ta' depressjoni u/jew ħsibijiet ta' suwiċidju, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.
- Jekk għandek storja fil-familja jew storja medika ta' ritmu tal-qalb irregolari (li jidher fuq elettrokardjogramma), jew jekk għandek marda u/jew tiehu trattament li jagħmlek suxxettibbli għal irregolaritajiet fit-taħbit tal-qalb jew żbilanċi fil-melħ.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin jiggrava jew idum iktar minn ftit jiem:

- Ħsibijiet anormali, thossok irritabbli jew tirreagixxi b' mod aktar aggressiv milli normalment tagħmel, jew jekk int jew il-familja u l-ħbieb tiegħek tindunaw b' bidliet importanti fil-burdata jew fl-imgħiba.
- Aggravar tal-epilessija  
F'każijiet rari, l-aċċessjonijiet tiegħek jistgħu jmorru għall-aġħar jew isehħu aktar ta' spiss, l-aktar matul l-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament jew żieda fid-doża. Jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi godda waqt li tiehu Matever, ara tabib mill-aktar fis possibbli.

### **Tfal u adolexxenti**

- Matever mhux indikat biex jintuża waħdu (monterapija) fit-tfal u adolexxenti taħt is-16-il sena.

### **Medicini oħra u Matever**

Għid lit-tabib jew spizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, jew ħadt dan l-aħħar jew jista' jkun li tiehu xi medicini oħra .

Tieħux macrogol (medicina li tintuża bħala lassativ) għal siegħa qabel u siegħa wara li tiehu levetiracetam għaliex dan jista' jirrizulta f' telf tal-effett tiegħu.

### **Tqala u treddiġh**

Jekk jogħġbok staqsilit-tabib tiegħek għal parir, jekk inti tqila jew qed tradda' jew tahseb li inti tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, qabel tiehu din il-medicina. Levetiracetam jista' jintuża waqt it-tqala, biss jekk wara evalwazzjoni bir-reqqa t-tabib tiegħek jikkunsidra li hemm bżonn għalih. M'għandekx twaqqaf it-trattament tiegħek mingħajr ma l-ewwel tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek. Riskju li jista' jkun hemm difetti għat-tarbija ġol-guf mhux ma jistax jiġi kompletament eskluż. Mhux irrikkmandat t-treddiġh waqt it-trattament.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Billi Matever jista' jheddelek, jista' jkollu effett fuq l-ħila tiegħek li ssuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni,. Dan jista' jiġri l-iżjed fil-bidu tat-trattament jew wara żieda fid-doża. M'għandekx issuq jew tuża' magni sakemm ma jiġi stabbilit li ma jaffettwax il-ħila tiegħek li tagħmel dawn l-attivitajiet.

### **Matever fih sodium**

Din il-medicina fiha 57.21 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f' kull doża singola massima waħda. Dan huwa ekwivalenti għal 2.86 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

## **3. Kif għandek tuża Matever**

Tabib jew infermjier ser tagħtik Matever bħala infużjoni minn ġol-vina.

Matever għandu jinghata darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija, madwar fl-istess hin kuljum.

L-għamla li tittiehed minn ġol-vina hija alternattiva għal dik orali. Tista' taqleb minn pilloli miksiġa b'rita jew mis-soluzzjoni orali għall-għamla li tittiehed minn ġol-vina jew bil-kontra mingħajr aġġustament fid-doża. Id-doża totali kuljum u l-frekwenza tibqa l-istess.

### **Terapija miżjuda u Monoterapija (mill-età ta' 16-il sena)**

#### **Adulti (≥18-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu 50 kg jew aktar:**

Doża rakkomandata: bejn 1 000 mg u 3 000 mg kuljum.

Meta l-ewwel tibda tieġu Matever, it-tabib tiegħek ser jiktiblek **doża aktar baxxa** matul il-ġimagħtejn qabel ma jibdik fuq l-iżjed doża baxxa ta' kuljum.

#### **Doża fi tfal (4 sa 11-il sena) u adolexxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu anqas minn 50 kg:**

Doża rakkomandata: bejn 20 mg kull kg tal-piż tal-ġisem u 60 mg kull kg tal-piż tal-ġisem kuljum.

#### **Kif tużah u r-rotta fejn jista' jinghata**

Matever huwa għall-użu mill-vina. Id-doża rrikmandata għandha tiġi dilwita f mill-inqas 100 ml ta' dilwent kompattibli u jittiehed b'infużjoni f 15 il-minuta. . Għat-tobba u l-infermjeri, f' sezzjoni 6, hemm struzzjonijiet iżjed dettaljati ta' kif Matever għandu jintuża sew.

#### **Kemm għandu jdum it-trattament**

- M'hemmx esperjenza bl-użu ta' levetiracetam li jittiehed minn ġol-vina għal iżjed minn 4 ijiem.

#### **Jekk tieqaf tieġu Matever**

Bħal ma jsir b'mediċini oħra kontra l-epilessija, jekk tkun ser twaqqaf it-trattament, għandek tnaqqas Matever bil-mod biex ma jkunx hemm żieda fl-aċċessjonijiet. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament Matever tiegħek, hu / hi se jagħtik struzzjonijiet dwar l-irtirar gradwali tal Matever.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħall-kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

#### **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament, jew mur l-eqreb departiment tal-emergenza, jekk inti thoss:**

- Debbolizza, thossok rasek qed iddur bik jew stordut jew ikollok diffikultà tieġu nifs, għaliex dawn jistgħu ikunu sinjali ta' reazzjoni allergika (anafilletika) serja
- Nefha fil-wieċ, xofftejn, ilsien u ġerżuma (edima ta' Quincke)
- Sintomi bħal ta' riħ u raxx fuq il-wieċ segwit minn raxx mifruż b'temperatura għaolja, żieda fil-livelli tal-enżimi tal-fwied murija f' testijiet tad-demmm u żieda f' tip ta' ċellola tad-demmm bajda (esinofilja) u tkabbir fin-nodi limfatiċi (Reazzjoni tad-Droga b' Esinofilja u Sintomi Sistemici [DRESS])
- Sintomi bħal volum tal-awrina baxx, għajja, dardir, rimettar, konfużjoni u nefha fir-riglejn, għekiesi jew fis-saqajn, għax dan jista' jkun sinjal ta' tnaqqis f' daqqa fil-funzjoni tal-kliewi
- Raxx fil-ġilda li tista' tiffurma b'żieqa u li tkun tidher qisha marki tal-mira żgħar (tikka skura ċentrali mdawwra b'erja iżjed ċara, b' ċirku skur max-xifer) (*eritema multiforme*)
- Raxx mifruż bil-b'żieqa u ġilda titqaxxar, partikularment madwar il-ħalq, imnieher, għajnejn u ġenitali (*sindromu Stevens-Johnson*)

- Raxx iżjed severa li tikkawża t-tqaxxir tal-ġilda f' iżjed minn 30% tal-wiċċ tal-ġilda (*nekrozi tossika epidermali*)
- Sinjali ta' tibdil serju mentali jew jekk xi hadd madwarek jinnota sinjali ta' konfużjoni, nagħas, amneżija (telf ta' memorja), impediment tal-memorja (tinsa), aġir abnormali jew xi sinjali newroloġiċi oħrajn inkuż movimenti involontarji jew mhux ikkontrollati. Dawn jistgħu ikunu sintomi ta' enċefalopatija.

Għarraf lit-tabib tiegħek jekk għandek xi effetti minn dawn u qed jinkwetawk:

Fil-bidu tat-trattament jew meta tiżdied id-doża, effetti mhux mixtieqa bħal nagħas, għeja u sturdament jistgħu jkunu iżjed komuni. Dawn l-effetti għandhom iżda jonqsu maż-żmien.

**Komuni hafna:** jista' jaffettwa iżjed minn 1 f' 10 persuni

- nażofaringite;
- nagħas, uġiġħ ta' ras.

**Komuni:** jista' jaffettwa minn sa 1 f' 10 persuni

- anoressija (telf t' aptit);
- depressjoni, ostilita` jew aggressjoni, anzjeta`, insomnja, nervożita` jew irritabilita`;
- aċċessjonijiet, mard tal-bilanċ (mard tal-ekwilibru), sturdament (sensazzjoni ta' ċaqliq), telqa (nuqqas ta' enerġija u entużjażmu), roġħda (tirtogħod mingħajr ma trid);
- vertigo (sensazzjoni li kollox idur bik);
- sogħla;
- uġiġħ fl-addomenu, dijareja, dispepsja (indigestjoni), rimettar, dardir;
- raxx;
- astenja/ghajja.

**Mhux komuni:** jista' jaffettwa sa 1 f' 100 persuni

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlets fid-demmm, tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod fid-demmm;
- tnaqqis fil-piz, žieda fil-piz;
- attentat ta' suwiċidju u ħsibijiet ta' suwiċidju, mġieba abnormali, alluċinazzjonijiet, rabja, konfużjoni, attakk ta' paniku, instabilita` emozzjonali/tibdil fil-burdati, agitazzjoni;
- amneżija (telf ta' memorja), impediment tal-memorja (tinsa), ko-ordinazzjoni abnormali/ataxja (impediment fil-movimenti ko-ordinati), paraesteżja (tingiż), disturbi fl-attenzjoni (telf ta' konċentrazzjoni);
- diplopja (viżjoni dopplja), viżjoni mċajpra;
- valuri għolja/abnormali fit-test tal-funzjoni tal-fwied ;
- telf ta' xahar, ekżema, ħakk;
- debolezza fil-muskoli, mijalġja (uġiġħ fil-muskoli);
- korriment.

**Rari:** jista' jaffettwa sa 1 f' 1 000 persuni

- infezzjoni;
- tnaqqis fin-numru tat-tipi kollha ta' ċelloli tad-demmm;
- reazzjonijiet allergiċi serji (DRESS, reazzjoni anafilattika [reazzjoni allergika severa u importanti], edima ta' Quincke [nefħa fil-wiċċ, xofftejn u griżmejn]);
- tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' sodium fid-demmm;
- suwiċidju, mard tal-personalita` (problemi ta' mġieba), ħsibijiet abnormali (ħsieb bil-mod, ma tistax tikkonċentra);
- delirju;
- enċefalopatija (ara sottosezzjoni "Għid lit-tabib tiegħek immedjatament" għal deskrizzjoni dettaljata tas-sintomi);
- l-aċċessjonijiet jistgħu jmorru għall-aġħar jew isehħu aktar ta' spiss;
- spażmi fil-muskoli inkontrollablili jaffettwaw ir-ras, it-torso u d-dirġhajjn u r-riġlejn, diffikulta` biex tikkontrolla l-movimenti, iperkinēżja (iperattivita`);
- tibdil fir-ritmu tal-qalb (Elettrokardjogramma);



- pankreatite;
- insuffiċjenza tal-fwied, epatite;
- tnaqqis f' daqqa fil-funzjoni tal-kliewi;
- raxx fil-ġilda, li jista' jiffirma b'zieqa u li jidher qisu targi żgħar (tikek ċentrali skuri mdawwra b'erja iżjed pallida, b'ċirku skur mat-tarf) (*erythema multiforme*), raxx diffuz bil-b'zieqa u ġilda li titqaxxar, partikolarment madwar il-ħalq, mniefer, għajnejn u l-ġenitali (*sindrome ta' Stevens-Johnson*), u forma iżjed severa li tikkawża ġilda li titqaxxar f' iżjed minn 30% tal-wieċ tal-ġilda (*nekroliżi tossiku epidermali*);
- rabdomiolożi (it-tkissir tat-tessut tal-muskoli) u zieda assoċjata fil-creatinine phosphokinase fid-dem. Il-prevalenza hija sinifikament oghla fil-pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi;
- mixi mzappap jew diffikultà biex timxi;
- kombinazzjoni ta' deni, ebusija tal-muskoli, pressjoni tad-dem u rata tal-qalb mhux stabbli, konfużjoni, livell baxx ta' kuxjenza (jistgħu jkunu sinjali ta' disturb imsejjaħ *sindrome malinn newrolettiku*). Il-prevalenza hija ferm oghla f' pazjenti Ġappuniżi meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. fuljett Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazżjonali imniżżla f' Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Matever**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

M'għandekx tuża din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-vjala u l-kaxxa, wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandiex bżonn ebda htigijiet speċjali għall-ħażna.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Matever**

Is-sustanza attiva hi levetiracetam. Kull ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg ta' levetiracetam.

Sustanzi oħra jinkludu: sodium acetate trihydrate, glacial acetic acid, sodium chloride, ilma għall-injezzjoni

### **Id-dehra ta' Matever u d-daqs tal-pakkett**

Il-konċentrat Matever għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat Matever) huwa likwidu ċar, bla kulur u sterili. Il-vjala ta' 5 ml tal-konċentrat Matever issibhom f' kaxxi tal-kartun ta' 10 vjali.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Pharmathen S.A, 6 Dervenakion Str., 15351 Pallini, Attiki, Il-Greċja.

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

### **België/Belgique/Belgien**

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

### **Lietuva**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**България**

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 04 300

**Česká republika**

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.

Tel: +420 220 400 391

**Danmark**

Orion Pharma A/S

Tlf: +45 49 12 66 00

**Deutschland**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

**Eesti (Estonia)**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Ελλάδα**

INNOVIS PHARMA 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

**Luxembourg/Luxemburg**

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

**Magyarország**

Onkogen Kft.

Tel.: +36 70 310 1163

**Malta**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Nederland**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Norge**

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

**Österreich**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Polska**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

**Portugal**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**România**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Slovenija**

Lenis farmacevtika d.o.o

Tel.: +386 1 235 07 00

**Slovenská republika**

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.

Tel: +420 220 400 391

**Suomi/Finland**

Orion Corporation

Puh/Tel: +358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB

Tel: +46 8 623 6440

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

## Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

### Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea għall il-medicini <http://www.ema.europa.eu>

---

### Dan t-taghrif li jmiss qed jinghata biss gha-professionisti fil-kura tas-sahha:

Struzzjonijiet għall-użu sew ta' Matever issibhom f' sezzjoni 3.

Vjala waħda ta' Matever fiha 500 mg ta' levetiracetam (5 ml ta' konċentrat ta' 100 mg/ml). Ara iskeda 1 għall-preparazzjoni rikkmadata kif ukoll il-metodu rikmandat ta' kif jinghata l-konċentrat Matever biex tilhaq doża totali ta' 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg, jew 3 000 mg kuljum, f' żewġt doži separati.

#### Skeda 1. L-metodu ta' preparazzjoni u ta' kif jinghata rikkmandat bil-konċentrat ta' Matever

Doża	Volum li jinġibed	Volum ta' dilwent	Hin tal-infuzjoni	Frekwenza ta' kif jinghata	Doża totali ta' kuljum
250 mg	2.5 ml (nofs vjala ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	500 mg/ ġurnata
500 mg	5 ml (vjala waħda ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	1 000 mg/ ġurnata
1 000 mg	10 ml (żewġt vjali ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	2 000 mg/ ġurnata
1 500 mg	15 ml (tlett vjali ta' 5 ml)	100 ml	15 minuti	Darbtejn kuljum	3 000 mg/ ġurnata

Dan il-prodott medicinali huwa għall-użu ta' darba. Xi soluzzjoni li ma tintużax trid tintrema.

Skadenza waqt l-użu: Mill-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara li jiġi jilwit. Jekk ma jintużax immedjatament, l-użu waqt li jinħażen u l-kundizzjonijiet qabel ma jintuża huma r-risponsabilta' ta' min qed juża l-medicina. Dan m'għandux ikun iżjed minn 24 siegħa f' 2 sa 8°C, sakemm ma ġiex dilwit f' post b' kundizzjonijiet mhux settiċi ikkontrollati u kkonfermati.

Il-konċentrat Matever instab li kien fiżikament kompattibli u kimikament stabli meta mħallat ma' dawn id-dilwenti għal mill-inqas 24 siegħa u meta maħżun f' basktijiet tal-PVC f' temperatura ta' l-ambjent kontrollata ta' 15-25°C.

Dilwenti:

- injezzjoni ta' sodium chloride (0.9%)
- injezzjoni ta' Lactated Ringer
- injezzjoni ta' Dextrose 5%