

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 250 mg filmomhulde tabletten
Matever 500 mg filmomhulde tabletten
Matever 750 mg filmomhulde tabletten
Matever 1000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Matever 250 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg levetiracetam.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 0,0025 mg zonnegeel FCF aluminium verflak (E110).

Matever 500 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg levetiracetam.

Matever 750 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 750 mg levetiracetam.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 0,08 mg zonnegeel FCF aluminium verflak (E110).

Matever 1000 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 1000 mg levetiracetam.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 3,8 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Matever 250 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten.

Matever 500 mg filmomhulde tabletten

Gele, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten

Matever 750 mg filmomhulde tabletten

Roze, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten.

Matever 1000 mg filmomhulde tabletten

Witte, langwerpige, biconvexe filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Matever is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

Matever is geïndiceerd als adjuvante therapie

- voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen vanaf 1 maand met epilepsie.
- voor de behandeling van myoclonie aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoclonische epilepsie.
- voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Monotherapie bij volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder

De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 250 mg, welke dosering na twee weken verhoogd dient te worden naar een therapeutische dosis van tweemaal daags 500 mg. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis iedere twee weken verhoogd worden met tweemaal daags 250 mg. De maximale dosis bedraagt tweemaal daags 1500 mg.

Add-on therapie bij volwassenen (≥ 18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer

De therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 500 mg. Met deze dosering kan op de eerste dag van de behandeling worden begonnen.

Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagzaamheid kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 1500 mg. De dosis kan iedere twee tot vier weken worden verhoogd of verlaagd met tweemaal daags 500 mg.

Stopzetting

Het wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met levetiracetam moet worden stopgezet (bijv. bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van meer dan 50 kg: iedere twee tot vier weken een stapsgewijze verlaging met tweemaal daags 500 mg; bij zuigelingen ouder dan 6 maanden, bij kinderen en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg: verlaging van de dosering dient de stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 10 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden; bij zuigelingen jonger dan 6 maanden: verlaging van de dosering dient de stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 7 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden).

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Bij oudere patiënten met een verminderde nierfunctie wordt aanbevolen de dosis aan te passen (zie “Nierfunctiestoornis” hieronder).

Nierfunctiestoornis

De dagelijkse dosis moet individueel worden aangepast overeenkomstig de nierfunctie.

Voor het aanpassen van de dosis bij volwassen patiënten wordt verwezen naar onderstaande tabel. Om van deze doseringstabel gebruik te maken is een berekening noodzakelijk van de creatinine (CL_{cr}) in ml/min van de patiënt. De CL_{cr} in ml/min bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer, kan worden berekend door bepaling van het serumcreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \frac{[140 - \text{leeftijd(jaren)}] \times \text{gewicht (kg)}}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})$$

Daarna wordt wat betreft het lichaamsoppervlak (BSA) de CL_{cr} als volgt aangepast:

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

Aanpassing dosering bij volwassen en adolescentie patiënten met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van 50 kg of meer:

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Dosis en frequentie
Normaal	≥ 80	500 tot 1500 mg tweemaal daags
Mild	50-79	500 tot 1000 mg tweemaal daags
Matig	30-49	250 tot 750 mg tweemaal daags
Ernstig	< 30	250 tot 500 mg tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan ⁽¹⁾	-	500 tot 1000 mg eenmaal daags ⁽²⁾

⁽¹⁾ Op de eerste dag van een behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 750 mg aanbevolen.

⁽²⁾ Aansluitend op de dialyse wordt een aanvullende dosis van 250 tot 500 mg aanbevolen.

Bij kinderen met een nierfunctiestoornis dient de dosering van levetiracetam te worden aangepast op basis van de nierfunctie daar de klaring van levetiracetam is gerelateerd aan de nierfunctie. Deze aanbeveling is gebaseerd op een studie bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis.

De CL_{cr} in ml/min/1,73m² bij jonge adolescenten, kinderen en zuigelingen, kan worden berekend door bepaling van het serumcreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule (Schwartz formule):

$$CL_{cr} (\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2) = \frac{\text{lengte (cm)} \times k_s}{\text{serumcreatinine (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,45$ voor à terme geboren zuigelingen tot 1 jaar; $k_s = 0,55$ voor kinderen jonger dan 13 jaar en voor adolescente vrouwen; $k_s = 0,7$ voor adolescente mannen

Aanpassing dosering bij zuigelingen, kinderen en adolescentie patiënten met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van minder dan 50 kg

Groep	Creatinine- klaring (ml/min/1,73m ²)	Dosis en frequentie ⁽¹⁾	
		Zuigelingen van 1 tot 6 maanden	Zuigelingen van 6 tot 23 maanden, kinderen en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg
Normaal	≥ 80	7 tot 21 mg/kg (0,07 tot 0,21 ml/kg) tweemaal daags	10 tot 30 mg/kg (0,10 tot 0,30 ml/kg) tweemaal daags
Mild	50-79	7 tot 14 mg/kg (0,07 tot 0,14 ml/kg) tweemaal daags	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) tweemaal daags
Matig	30-49	3,5 tot 10,5 mg/kg (0,035 tot 0,105 ml/kg) tweemaal daags	5 tot 15 mg/kg (0,05 tot 0,15 ml/kg) tweemaal daags
Ernstig	< 30	3,5 tot 7 mg/kg (0,035 tot 0,07 ml/kg) tweemaal daags	5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan	--	7 tot 14 mg/kg (0,07 tot 0,14 ml/kg) éénmaal daags ^{(2) (4)}	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) éénmaal daags ^{(3) (54)}

⁽¹⁾ Levetiracetam oplossing voor oraal gebruik dient te worden gebruikt bij doses lager dan 250 mg, bij doses die niet een veelvoud van 250 mg zijn, wanneer de aanbevolen dosering niet haalbaar is met het innemen van meerdere tabletten en bij patiënten die niet in staat zijn tabletten te slikken.

⁽²⁾ Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) aanbevolen.

⁽³⁾ Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 15 mg/kg (0,15 ml/kg) aanbevolen.

⁽⁴⁾ Na dialyse wordt een supplementaire dosis van 3,5 tot 7 mg/kg (0,035 tot 0,07 ml/kg) aanbevolen.

⁽⁵⁴⁾ Na dialyse wordt een supplementaire dosis van 5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) aanbevolen.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kan de creatinineklaring de mate van nierinsufficiëntie onderschatten. Daarom wordt aanbevolen bij een creatinineklaring < 60 ml/min/1,73m² de dagelijkse onderhoudsdosering met 50 % te verminderen.

Pediatrische patiënten

De arts dient, in overeenstemming met leeftijd, gewicht en dosis, de meest geschikte farmaceutische toedieningsvorm en sterkte voor te schrijven.

De tablet is niet geschikt voor gebruik bij baby's en kinderen jonger dan 6 jaar. Bij deze populatie wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van een oplossing voor oraal gebruik. Daarnaast zijn de beschikbare dosissterktes van de tabletten niet geschikt voor de initiële behandeling bij kinderen met een gewicht van minder dan 25 kg, bij patiënten die niet in staat zijn tabletten te slikken of bij toedieningen van doses lager dan 250 mg. In alle bovengenoemde gevallen dient een oplossing voor oraal gebruik te worden gebruikt.

Monotherapie

Bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van Matever als monotherapie niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Add-on therapie bij zuigelingen van 6 tot 23 maanden, kinderen (2 tot 11 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van minder dan 50 kg

Voor gebruik bij zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar heeft een oplossing voor oraal gebruik de voorkeur.

Voor kinderen van 6 jaar en ouder dient Matever drank te worden gebruikt bij doses lager dan 250 mg, bij doses die niet een veelvoud van 250 mg zijn, wanneer de aanbevolen dosering niet haalbaar is met het innemen van meerdere tabletten en bij patiënten die niet in staat zijn tabletten door te slikken. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt. De aanvangsdosering voor kinderen of jongeren van 25 kg dient 250 mg tweemaal daags te zijn, met een maximale dosis van 750 mg tweemaal daags. De dosering bij kinderen met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen.

Add-on therapie bij zuigelingen in de leeftijd van 1 tot minder dan 6 maanden

Bij zuigelingen dient de oplossing voor oraal gebruik te worden gebruikt.

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten moeten oraal, met voldoende vloeistof worden ingenomen, al dan niet met voedsel. Na orale toediening kan de bittere smaak van levetiracetam worden ervaren. De dagelijkse dosering wordt in twee gelijke giften toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere pyrrolidonderivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctiestoornis

Bij toediening van levetiracetam aan patiënten met een nierfunctiestoornis kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen de nierfunctie te bepalen alvorens de dosis vast te stellen (zie rubriek 4.2).

Acuut nierletsel

Het gebruik van levetiracetam is zeer zelden met acuut nierletsel geassocieerd. Het tijdstip van aanvang varieert van enkele dagen tot meerdere maanden.

Aantal bloedcellen

Zeldzame gevallen van een verminderd aantal bloedcellen (neutropenie, agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie en pancytopenie) zijn beschreven in verband met de toediening van levetiracetam, in het algemeen bij aanvang van de behandeling. Een volledige telling van het aantal bloedcellen wordt aangeraden bij patiënten met een aanzienlijke zwakte, pyrexie, recidieve infecties of stollingsstoornissen (rubriek 4.8).

Zelfmoord

Zelfmoord, zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica (waaronder levetiracetam). Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft een klein toegenomen risico op zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend.

Patiënten dienen derhalve gecontroleerd te worden op verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag en een juiste behandeling dient te worden overwogen.

Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen wanneer zich verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag voordoen.

Pediatrische patiënten

De tablet is niet geschikt voor gebruik bij baby's en kinderen jonger dan 6 jaar.

Beschikbare gegevens bij kinderen duiden niet op invloed op de groei en de puberteit. Bij kinderen blijven langetermijneffecten op leren, intelligentie, groei, endocriene functie, puberteit en de vruchtbaarheid echter onbekend.

Hulpstoffen

Matever 250 mg, 750mg filmomhulde tabletten bevatten de kleurstof E110 die allergische reacties kan veroorzaken.

Matever 1000 mg filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-epileptica

Pre-marketing gegevens afkomstig uit klinische studies uitgevoerd met volwassenen duiden erop dat levetiracetam de serumconcentratie van bestaande anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, fenobarbital, lamotrigine, gabapentine en primidon) niet beïnvloedt en dat deze anti-epileptica de farmacokinetiek van levetiracetam niet beïnvloeden.

Zoals bij volwassenen is er bij pediatrische patiënten, die tot 60 mg/kg levetiracetam per dag ontvingen, geen bewijs voor klinisch significante geneesmiddelen interacties.

Een retrospectieve beoordeling van farmacokinetische interacties bij kinderen en adolescenten (4 tot 17 jaar) met epilepsie bevestigde dat adjuvante therapie met oraal toegediend levetiracetam de steady-state serum concentraties van gelijktijdig toegediend carbamazepine en valproaat niet beïnvloedde. Gegevens suggereren echter een 20 % hogere klaring van levetiracetam bij kinderen die enzym-inducerende anti-epileptica gebruiken. Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Probenecide

Van probenecide (vier maal daags 500 mg), een middel dat de renale tubulaire secretie blokkeert, is aangetoond dat het de renale klaring remt van de primaire metaboliet maar niet van levetiracetam. Niettemin blijft de concentratie van deze metaboliet laag.

Methotrexaat

Van gelijktijdige toediening van levetiracetam en methotrexaat is gerapporteerd dat dit de klaring van methotrexaat verminderde. Het resulteerde in een verhoogde/verlengde methotrexaatbloedspiegel tot potentieel toxische niveaus. De gehalten methotrexaat en levetiracetam moeten nauwkeurig gecontroleerd worden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met beide geneesmiddelen.

Orale contraceptiva en andere farmacokinetische interacties

Levetiracetam in een dosering van 1000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van orale contraceptiva (ethinyloestradiol en levonorgesterol); endocriene parameters (luteïniseringshormoon en progesteron) werden niet veranderd. Levetiracetam in een dosering van 2000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en warfarine; de protrombine tijden werden niet veranderd. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale contraceptiva en warfarine beïnvloedde de farmacokinetiek van levetiracetam niet.

Laxeermiddelen

Er zijn geïsoleerde meldingen van verminderde werkzaamheid van levetiracetam wanneer het osmotisch laxermiddel macrogol gelijktijdig toegediend werd met orale levetiracetam. Daarom mag macrogol niet oraal worden ingenomen één uur voor en één uur na het innemen van levetiracetam.

Voedsel en alcohol

De mate van absorptie van levetiracetam werd niet veranderd door voedsel, maar de absorptiesnelheid was licht verminderd.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de interactie van levetiracetam met alcohol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen advies van een specialist te krijgen. Behandeling met levetiracetam moet worden herzien wanneer een vrouw zwanger wil worden. Zoals met alle anti-epileptica moet plotseling staken van de behandeling met levetiracetam worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot doorbraakaanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind. Indien mogelijk dient de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie, omdat behandeling met meerdere anti-epileptica gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de gelijktijdig gebruikte anti-epileptica.

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid postmarketinggegevens van zwangere vrouwen die blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie (meer dan 1800 vrouwen, van wie er meer dan 1500 blootgesteld werden in het eerste trimester) duidt niet op een verhoging van het risico op ernstige aangeboren afwijkingen. Er is slechts beperkt bewijs beschikbaar over de neurologische ontwikkeling van kinderen die *in utero* blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie. Recente epidemiologische onderzoeken (met ongeveer 100 kinderen) duiden echter niet op een verhoogd risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen of -vertragingen.

Levetiracetam kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt, indien het na zorgvuldige beoordeling klinisch noodzakelijk wordt geacht. In dat geval wordt de laagste effectieve dosis aanbevolen. Fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap zijn van invloed op de concentratie van levetiracetam. Tijdens de zwangerschap zijn verlaagde plasmaconcentraties van levetiracetam waargenomen. Deze daling is meer uitgesproken tijdens het derde trimester (tot 60% van de concentratieuitgangswaarde voor de zwangerschap). Bij zwangere vrouwen die behandeld worden met levetiracetam dient gezorgd te worden voor een juiste klinische behandeling.

Borstvoeding

Levetiracetam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen. Indien echter tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven een behandeling met levetiracetam noodzakelijk is, dient het voordeel/risico van de behandeling te worden afgewogen tegen het belang van het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

In dierstudies werd geen invloed op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Het potentiële risico bij de mens is onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Levetiracetam heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Tengevolge van een mogelijk verschillende individuele gevoeligheid kunnen sommige patiënten voornamelijk bij de aanvang van de behandeling of bij het verhogen van de dosis somnolentie of andere aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde symptomen ervaren. Daarom wordt aanbevolen dat patiënten die geschoolde taken moeten uitvoeren, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, de nodige voorzichtigheid in acht nemen. Patiënten wordt aangeraden niet te rijden of machines te bedienen totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren nasofaryngitis, somnolentie, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Het hieronder vermelde bijwerkingenprofiel is gebaseerd op de analyse van het geheel aan gegevens verkregen uit placebogecontroleerde onderzoeken waarin alle indicaties werden onderzocht, waarbij in totaal 3416 patiënten werden behandeld met levetiracetam. Deze gegevens zijn aangevuld met het gebruik van levetiracetam in corresponderende open-label extensieonderzoeken, alsmede de ervaring in de periode na marktintroductie. Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen (volwassenen en pediatrische patiënten) en voor de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Bijwerkingen afkomstig uit klinische studies (volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen >1 maand) en uit post-marketing onderzoek zijn, per orgaansysteem en frequentie, opgenomen in onderstaande tabel. Bijwerkingen worden gerangschikt naar afnemende ernst en hun frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$ en zeer zelden: $< 1/10.000$.

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie volgens MedDRA			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis			Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie, neutropenie, agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen				Geneesmiddelgerelateerde eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Overgevoeligheid (waaronder angio-oedeem en anafylaxie)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Gewichtsafname, gewichtstoename	Hyponatriëmie
Psychische stoornissen		Depressie, vijandigheid/agressie, angst, insomnia, nervositeit/irritatie	Zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten, psychotische stoornis, afwijkendgedrag, hallucinatie, boosheid, verwardheids-toestand, paniekaanval, emotionele labiliteit / stemmingwisselingen, agitatie	Zelfmoord, persoonlijkheidsstoornis, abnormaal denken, delirium
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie, hoofdpijn	Convulsie, evenwichtsstoornis, duizeligheid, lethargie, tremor	Amnesie, geheugenstoornis, afwijkende coördinatie/ataxie, paresthesie, aandachtsstoornis	Choreo-athetose, dyskinesie, hyperkinesie, loopstoornis, encefalopathie

Oogaandoeningen			Diplopie, wazig zien	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoest		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, braken, nausea		Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctietest	Leverfalen, hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Alopecia, eczeem, pruritus	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierzwakte, myalgie	Rabdomyolyse en bloed creatinefosfokinase verhoogd*
Nier- en urinewegaandoeningen				Acuut nierletsel
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie/vermoeidheid		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Verwonding	

* Prevalentie is beduidend hoger bij Japanse patiënten in vergelijking met niet-Japanse patiënten.

Omschrijving bijzondere bijwerkingen

Het risico op anorexia is hoger wanneer levetiracetam gelijktijdig wordt toegediend met topiramaat. In een aantal gevallen van alopecia werd herstel waargenomen nadat levetiracetam werd gestaakt. In sommige gevallen van pancytopenie werd beenmergdepressie vastgesteld.

Gevalen van encefalopathie kwamen in het algemeen bij aanvang van de behandeling voor (enkele dagen tot enkele maanden) en waren omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 1 maand tot 4 jaar werden in totaal 190 patiënten behandeld met levetiracetam. Van deze patiënten werden er zestig in placebogecontroleerde onderzoeken behandeld met levetiracetam. In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 4 tot 16 jaar werden in totaal 645 patiënten behandeld met levetiracetam. 233 van deze patiënten werden in placebogecontroleerde onderzoeken behandeld met levetiracetam. In beide pediatrie leeftijdsgroepen werden deze gegevens aangevuld met de ervaring van het gebruik van levetiracetam in de periode na marktintroductie.

Bovendien werden 101 zuigelingen jonger dan 12 maanden blootgesteld tijdens een post authorization safety studie (PASS). Voor levetiracetam werden geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd voor zuigelingen jonger dan 12 maanden met epilepsie.

Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen en de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Bij pediatrie patiënten waren in placebogecontroleerde onderzoeken de veiligheidsgegevens in overeenstemming met het veiligheidsprofiel van levetiracetam bij volwassenen, met uitzondering van gedrags- en psychiatrische bijwerkingen, die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar werden overgeven (zeer vaak, 11,2 %), agitatie (vaak, 3,4 %), stemmingswisselingen (vaak, 2,1 %), emotionele labiliteit (vaak, 1,7 %), agressie (vaak, 8,2 %), afwijkend gedrag (vaak, 5,6 %) en lethargie (vaak, 3,9 %) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel. Bij baby's en kinderen van 1 maand tot jonger dan 4 jaar werden irritatie (zeer vaak, 11,7 %) en afwijkende coördinatie (vaak, 3,3%) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel.

In een dubbelblind, placebogecontroleerde pediatrie veiligheidsstudie met een "non-inferiority" opzet werden bij kinderen in de leeftijd van 4 tot 16 jaar met partieel beginnende aanvallen de cognitieve en neuropsychologische effecten van levetiracetam bepaald. Geconcludeerd werd dat levetiracetam in de per protocol behandelde populatie niet verschilde ("non-inferior") van placebo met betrekking tot de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de Leiter-R Attention en Memory, Memory Screen Composite score. Bij met levetiracetam behandelde patiënten duiden de uitkomsten met betrekking tot gedrag en emotioneel functioneren op een verergering van agressief gedrag, zoals gemeten op een gestandaardiseerde en systematische manier, waarbij gebruik werd gemaakt van een gevalideerd instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Echter, proefpersonen die levetiracetam namen tijdens een langetermijn open label vervolgonderzoek ervoeren in het algemeen geen verslechtering in hun gedrag en emotioneel functioneren; met name de mate van agressief gedrag was niet erger dan tijdens de uitgangssituatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Somnolentie, agitatie, agressie, verminderd bewustzijnsniveau, verminderde ademhaling en coma werden waargenomen na een overdosering van Matever.

Behandeling van overdosering

Na een acute overdosering dient de maag te worden geledigd door maagspoeling of door het opwekken van braken. Er is geen specifiek antidotum voor levetiracetam. De behandeling van een overdosering is symptomatisch, waarbij hemodialyse kan worden overwogen. Het dialyse-extractie rendement bedraagt 60 % voor levetiracetam en 74 % voor de primaire metabooliet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC code: N03AX14.

Het werkzame bestanddeel levetiracetam is een pyrrolidonderivaat (de S-enantiomeer van alfa-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acetamide) en chemisch niet verwant aan de bestaande anti-epileptisch werkende stoffen.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van levetiracetam is nog niet volledig opgehelderd. *In vitro* en *in vivo* experimenten doen vermoeden dat levetiracetam geen invloed heeft op de fundamentele karakteristieken van de cel en de normale neurotransmissie.

In vitro studies tonen aan dat levetiracetam de intraneuronale Ca^{++} concentratie beïnvloedt door een gedeeltelijke inhibitie van N-type Ca^{++} kanalen en door een vermindering van de afgifte van intraneuronaal Ca^{++} . Daarnaast heeft levetiracetam de door zink en b-carbolines geïnduceerde verminderde gevoeligheid van GABA- en glycine kanalen gedeeltelijk op. Bovendien is in *in vitro* studies aangetoond dat levetiracetam bindt aan een specifieke plaats in het hersenweefsel van knaagdieren. Deze bindingsplaats is het synaptische vesikel eiwit 2A waarvan wordt aangenomen dat het betrokken is bij de vesikel fusie en de exocytose van neurotransmitters. De bindingsaffiniteit van levetiracetam en hieraan verwante analogen aan het presynaptische vesikel eiwit 2A correleert met de potentie van levetiracetam en deze analogen tot anti-aanvals bescherming in het audiogenetische muismodel voor epilepsie. Deze bevindingen doen vermoeden, dat de interactie tussen levetiracetam en het synaptische vesikel eiwit 2A schijnt bij te dragen aan het anti-epileptische werkingsmechanisme van het geneesmiddel.

Farmacodynamische effecten

Levetiracetam induceert een krachtige aanvalsbescherming in een breed scala van diermodellen van zowel partieel als primair gegeneraliseerde aanvallen, zonder dat het een pro-convulsief effect bezit. De primaire metabooliet is inactief. De werkzaamheid bij de mens in zowel partiële als gegeneraliseerde epileptische aandoeningen (epileptiforme ontlading/fotoparoxismale respons) heeft het brede farmacologische profiel van levetiracetam bevestigd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Adjuvante therapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen vanaf 1 maand met epilepsie:

De werkzaamheid van levetiracetam bij volwassenen is aangetoond in 3 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken waarin 1000 mg, 2000 mg of 3000 mg/dag werd gegeven, verdeeld over 2 doses, met een behandelingsduur van maximaal 18 weken. Uit een gecombineerde analyse bleek, dat het percentage patiënten dat een afname van het aantal partieel beginnende aanvallen per week van 50% of meer ten opzichte van de basislijn bereikte met een stabiele dosis (12/14 weken) respectievelijk 27,7%, 31,6% en 41,3% bedroeg voor patiënten die 1000, 2000 of 3000 mg levetiracetam kregen en 12,6% voor patiënten die placebo kregen.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten (4 tot 16 jaar) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 198 patiënten en met een behandelingsduur van 14 weken. In dit onderzoek kregen de patiënten een vaste dosis levetiracetam van 60 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses per dag.

Bij 44,6 % van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 19,6 % van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal partieel beginnende aanvallen per week af met 50 % of meer ten opzichte van de basislijn. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 11,4 % van de patiënten ten minste 6 maanden, en 7,2 % ten minste 1 jaar vrij van aanvallen.

Bij pediatrische patiënten (1 maand tot 4 jaar) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 116 patiënten en met een behandelingsduur van 5 dagen. In dit onderzoek kregen de patiënten 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg of 50 mg/kg per dag van de oplossing voor oraal gebruik gebaseerd op het titratieschema behorend bij hun leeftijd. In deze studie werd bij zuigelingen in de leeftijd van 1 tot 6 maanden een dosis van 20 mg/kg/dag tot 40 mg/kg/dag gebruikt; bij zuigelingen vanaf 6 maanden en kinderen tot 4 jaar werd een dosis van 25

mg/kg/dag tot 50 mg/kg/dag gebruikt. De totale dagelijks dosis werd verdeeld over twee doses per dag.

De primaire maat voor effectiviteit was de responder rate (percentage patiënten met $\geq 50\%$ vermindering van de gemiddelde dagelijkse frequentie van de partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de uitgangssituatie) beoordeeld door een centrale geblindeerde lezer en waarbij gebruik werd gemaakt van een 48-uurs video EEG. De effectiviteitsanalyse was gebaseerd op 109 patiënten bij wie zowel in de aanlooperperiode als tijdens de evaluatieperioden tenminste een 24-uurs video EEG was gemaakt. 43,6% van de met levetiracetam behandelde patiënten en 19,6% van de met placebo behandelde patiënten werden als responders beschouwd. Over de gehele leeftijdsgroep waren de resultaten consistent. Bij een voortgezette langetermijnbehandeling was 8,6% van de patiënten tenminste 6 maanden aanvalsvrij en 7,8% was tenminste 1 jaar aanvalsvrij.

35 zuigelingen jonger dan 1 jaar met partieel beginnende aanvallen, van wie slechts 13 kinderen jonger dan 6 maanden, werden blootgesteld in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

Monotherapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam als monotherapie is aangetoond in een dubbelblind "non-inferiority" onderzoek in parallelle groepen, waarbij het middel werd vergeleken met carbamazepine met vertraagde afgifte (CR) bij 576 patiënten van 16 jaar en ouder met nieuw of recent gediagnosticeerde epilepsie. De patiënten moesten ofwel niet-geprovoceerde partiële aanvallen hebben ofwel alleen gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. De patiënten werden willekeurig ingedeeld in een groep die 400 – 1200 mg carbamazepine-CR per dag kreeg of een groep die 1000 – 3000 mg levetiracetam per dag kreeg. De behandelingsduur was, afhankelijk van de respons, maximaal 121 weken.

Bij 73,0 % van de met levetiracetam behandelde patiënten en 72,8 % van de met carbamazepine-CR behandelde patiënten werd een periode van 6 maanden vrij van aanvallen bereikt; het gecorrigeerde absolute verschil tussen de behandelingen was 0,2 % (95% CI: -7,8 8,2). Meer dan de helft van de proefpersonen bleef 12 maanden vrij van aanvallen (respectievelijk 56,6 % en 58,5 % van de personen die levetiracetam en carbamazepine-CR kregen).

In een onderzoek dat een weerspiegeling was van de klinische praktijk, kon bij een beperkt aantal patiënten die reageerden op de adjuvante behandeling met levetiracetam (36 van de 69 volwassen patiënten) de begeleidende anti-epileptische medicatie worden gestaakt.

Adjuvante therapie bij de behandeling van myoclonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoclonische epilepsie.

Bij patiënten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met myoclonische aanvallen in verschillende syndromen is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met een duur van 16 weken. De meeste patiënten hadden juveniele myoclonische epilepsie.

In dit onderzoek werd 3000 mg levetiracetam per dag gegeven, verdeeld over 2 doses.

Bij 58,3 % van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 23,3 % van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal dagen met myoclonische aanvallen per week af met 50 % of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 28,6 % van de patiënten gedurende tenminste 6 maanden vrij van myoclonische aanvallen en was 21,0 % gedurende tenminste 1 jaar vrij van myoclonische aanvallen.

Adjuvante therapie bij de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

Bij volwassenen, adolescenten en een beperkt aantal kinderen met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische (PGTC) aanvallen in verschillende syndromen (juveniele myoclonische epilepsie, juveniele epilepsie met absences, kinderepilepsie met absences of epilepsie met Grand Mal aanvallen bij ontwakken) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een 24 weken durend dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek. In dit onderzoek

werd aan volwassenen en adolescenten 3000 mg levetiracetam per dag gegeven en aan kinderen 60 mg/kg/dag, beide verdeeld over 2 doses.

Bij 72,2 % van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 45,2 % van de patiënten die placebo kregen, nam de frequentie van PGTC-aanvallen per week af met 50% of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 47,4 % van de patiënten gedurende tenminste 6 maanden vrij van tonisch-clonische aanvallen en was 31,5 % gedurende tenminste 1 jaar vrij van tonisch-clonische aanvallen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Levetiracetam is een sterk oplosbare en permeabele stof. Het farmacokinetische profiel is lineair met weinig *intra*- en *inter*individuele proefpersoonvariabiliteit. Na herhaalde toediening is er geen wijziging van de klaring. Er zijn geen aanwijzingen voor enige relevante geslachts-, ras- of circadiaanse verschillen. Bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met epilepsie is het farmacokinetische profiel vergelijkbaar.

Dankzij de complete en lineaire absorptie kan, op basis van de orale dosis van levetiracetam uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht, de plasmaspiegel worden voorspeld. Daarom is het niet noodzakelijk de plasmaspiegel van levetiracetam te controleren.

Bij volwassenen en kinderen is een significante correlatie aangetoond tussen speeksel en plasma concentraties (ratio speeksel/plasma concentraties voor de orale tablet en 4 uur na toediening van de orale oplossing liggen tussen 1 en 1,7).

Volwassenen en adolescenten

Absorptie

Levetiracetam wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. De orale absolute biologische beschikbaarheid bedraagt nagenoeg 100 %.

De piekplasmaconcentratie (C_{max}) wordt 1,3 uur na toediening bereikt. Na een tweemaal daagse toediening gedurende twee dagen wordt de steady-state bereikt.

Na toediening van een eenmalige dosis van 1000 mg en een herhaalde dosis van 1000 mg tweemaal daags bedraagt de kenmerkende piekplasmaconcentratie (C_{max}) respectievelijk 31 en 43 $\mu\text{g/ml}$.

De mate van absorptie is onafhankelijk van de dosis en wordt niet veranderd door voedsel.

Distributie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de weefselverdeling bij de mens.

Noch levetiracetam noch de primaire metaboliet worden in belangrijke mate gebonden aan plasma-eiwitten (< 10 %). Het verdelingsvolume van levetiracetam bedraagt ongeveer 0,5 tot 0,7 l/kg. Deze waarde ligt dichtbij het totale watervolume van het lichaam.

Biotransformatie

Levetiracetam wordt bij de mens niet extensief gemetaboliseerd. De belangrijkste stofwisselingsroute (24 % van de dosis) bestaat uit een enzymatische hydrolyse van de acetamide-groep. De productie van de primaire metaboliet ucb L057 wordt niet beïnvloed door de levercytochroom-P₄₅₀-iso-enzymen. In een groot aantal weefsels, inclusief bloedcellen, was hydrolyse van de acetamide-groep aantoonbaar. De metaboliet ucb L057 is farmacologisch inactief.

Er werden ook twee onbelangrijke metabolieten geïdentificeerd. De ene ontstaat door hydroxylering van de pyrrolidine-ring (1,6 % van de dosis) en de andere door het opengaan van de pyrrolidine-ring (0,9 % van de dosis). Andere, niet geïdentificeerde componenten maakten voor 0,6 % deel uit van de dosis.

Noch voor levetiracetam of voor de primaire metaboliet was *in vivo* sprake van een enantiomere interconversie.

In vitro is aangetoond, dat levetiracetam en de primaire metaboliet geen remming veroorzaken van de belangrijkste menselijke levercytochroom-P₄₅₀-iso-enzymen (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 enUGT1A6), en de activiteit van epoxidehydroxylase. Daarnaast heeft levetiracetam geen effect op de *in vitro* glucuronidatie van valproïnezuur. In in cultuur gebrachte menselijke hepatocyten had levetiracetam weinig tot geen effect op CYP1A2, SULT1E1 of UGT1A1. Levetiracetam veroorzaakte een lichte inductie van CYP2B6 en CYP3A4. Data uit *in vitro* onderzoek en *in vivo* interactiedatabij orale contraceptiva, digoxine en warfarine geven aan dat *in vivo* geen significante enzyminductie is te verwachten. Daarom is een interactie van Matever met andere middelen of *vice versa* onwaarschijnlijk.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen bedroeg 7±1 uur en was niet afhankelijk van de dosis, de toedieningsroute of een herhaalde toediening. De gemiddelde totale lichaamsklaring bedroeg 0,96 ml/min/kg.

De belangrijkste excretieroute was *via* de urine en bedroeg gemiddeld 95 % van de dosis (ongeveer 93 % van de dosis werd binnen 48 uur uitgescheiden). De excretie *via* de feces bedroeg slechts 0,3 % van de dosis.

De cumulatieve uitscheiding in de urine van levetiracetam en de primaire metaboliet bedroeg respectievelijk 66 % en 24 % van de dosis gedurende de eerste 48 uur.

De renale klaring van levetiracetam en ucb L057 bedraagt respectievelijk 0,6 en 4,2 ml/min/kg. Dit duidt erop dat levetiracetam wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en vervolgens in de tubuli wordt gereabsorbeerd, en dat de primaire metaboliet ook wordt uitgescheiden door actieve tubulaire secretie én glomerulaire filtratie. De eliminatie van levetiracetam houdt verband met de creatinineklaring.

Ouderen

Bij ouderen is de halfwaardetijd ongeveer 40 % hoger (10 tot 11 uur). Dit hangt samen met de afname van de nierfunctie in deze populatie (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De schijnbare lichaamsklaring van zowel levetiracetam als de primaire metaboliet houdt verband met de creatinineklaring. Daarom wordt aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis op basis van de creatinineklaring de dagelijkse onderhoudsdosering van Matever aan te passen (zie rubriek 4.2).

Bij volwassen proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie en anurie bedroeg de halfwaardetijd tussen en tijdens de dialyse periode respectievelijk 25 en 3,1 uur.

Tijdens een kenmerkende vier uur durende dialyse-sessie bedroeg de fractionele verwijdering voor levetiracetam 51 %.

Leverfunctiestoornis

Bij personen met een lichte en matige leverfunctiestoornis was er geen relevante wijziging in de klaring van levetiracetam. Bij de meeste personen met een ernstige leverfunctiestoornis was de klaring van levetiracetam met meer dan 50 % verminderd als gevolg van een bijkomende nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Kinderen (4 tot 12 jaar)

Na een eenmalige orale toediening (20 mg/kg) aan kinderen (6 tot 12 jaar) met epilepsie bedroeg de halfwaardetijd van levetiracetam 6,0 uur. De schijnbare lichaamsklaring was ongeveer 30 % hoger dan bij volwassen epileptici.

Na herhaalde orale toediening (20 tot 60 mg/kg/dag) aan kinderen (4 tot 12 jaar) met epilepsie werd levetiracetam snel geabsorbeerd. De piek-plasma concentratie werd 0,5 tot 1,0 uur na toediening waargenomen. Lineaire en dosis proportionele stijgingen werden waargenomen voor de piek-plasma concentraties en de oppervlakte onder de curve. De eliminatie halfwaardetijd bedroeg ongeveer 5 uur. De schijnbare lichaamsklaring was 1,1 ml/min/kg.

Zuigelingen en kinderen (1 maand tot 4 jaar)

Na een eenmalige orale toediening (20 mg/kg) van een 100 mg/ml oplossing voor oraal gebruik aan epileptische kinderen (1 maand tot 4 jaar) werd levetiracetam snel geabsorbeerd en piek-plasma concentraties werden ongeveer 1 uur na toediening waargenomen. Farmacokinetische resultaten wijzen erop dat de halfwaardetijd korter was (5,3 uur) dan die bij volwassenen (7,2 uur) en de schijnbare klaring was sneller (1,5 ml/min/kg) dan die bij volwassenen (0,96 ml/min/kg).

In de farmacokinetische populatie analyse, uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd vanaf 1 maand tot 16 jaar, was er een significante correlatie tussen het lichaamsgewicht, de schijnbare klaring (met het stijgen van het lichaamsgewicht nam de klaring toe) en het schijnbare distributievolume. De leeftijd had ook een invloed op beide parameters. Dit effect was meer uitgesproken voor de jongere zuigelingen en nam af bij het stijgen van de leeftijd; rondom de leeftijd van 4 jaar was dit effect verwaarloosbaar.

In beide farmacokinetische populatie analyses was sprake van een stijging van de schijnbare klaring van levetiracetam met ongeveer 20 % wanneer het gelijktijdig werd toegediend met een enzym inducerend anti-epilepticum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn verkregen middels conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische studies maar wel werden gezien bij de rat en in mindere mate bij de muis bij dosis niveaus vergelijkbaar met humane dosis niveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik, waren leververanderingen die duiden op een adaptatie reactie zoals toegenomen gewicht en centrilobulaire hypertrofie, vette infiltratie en toegenomen leverenzymen in het plasma.

Er werden bij ratten bij ouderdieren en F1 generatie geen bijwerkingen waargenomen op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid of het vermogen op voortplanting met doses tot 1800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² of op basis van blootstelling).

Twee embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij ratten met doses van 400, 1200 en 3600 mg/kg/dag. In slechts één van deze twee studies was bij 3600 mg/kg/dag sprake van een lichte afname in het foetale gewicht die samenging met een marginale toename van skeletveranderingen/kleine anomalieën. Er was geen effect op de embryonale mortaliteit en geen toename in de incidentie van malformaties. De NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was bij drachtigevrouwelijke ratten 3600 mg/kg/dag (12 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²) en bij foetussen 1200 mg/kg/dag.

Vier embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij konijnen met doses van 200, 600, 800, 1200 en 1800 mg/kg/dag. De dosis van 1800 mg/kg/dag veroorzaakte een duidelijke maternale toxiciteit en een afname van het foetale gewicht die samenging met een toegenomen incidentie van

foetussen met cardiovasculaire anomalieën/skelet veranderingen. De NOAEL bedroeg <200 mg/kg/dag voor de moederdieren en 200 mg/kg/dag voor de foetussen (gelijk aan de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²).

Met levetiracetam werd een peri- en postnatale ontwikkelingsstudie uitgevoerd bij ratten met doses van 70, 350 en 1800 mg/kg/dag. Voor de F0 wijfjes en voor de overleving, groei en ontwikkeling van de F1 nakomelingen tot aan het spenen bedroeg de NOAEL \geq 1800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²).

Neonatale en dierstudies bij onvolwassen ratten en honden toonden aan dat er in doseringen tot 1800 mg/kg/dag (6 tot 17 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²) geen bijwerkingen werden gezien in één van de eindpunten voor wat betreft standaardontwikkeling of geslachtsrijp worden.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Het is niet waarschijnlijk dat het gebruik van Matever in overeenstemming met de productinformatie zal resulteren in een onaanvaardbare invloed op het milieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Hydroxypropylcellulose (L)

Tabletomhulling

Matever 250 mg filmomhulde tabletten

Bekledingsmiddel (blauw), bestaande uit:
Omhulling: Opadry 02H20569 (Blauw):
Hypromellose (E464)
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Propyleenglycol (E1520)
Indigokarmijn aluminium lak (E132)
Zonnegeel FCF aluminium lak (E110)
Chinoline geel aluminium lak (E104)

Matever 500 mg filmomhulde tabletten

Bekledingsmiddel (geel), bestaande uit:
Hydroxypropylcellulose (E463)
Hypromellose (E464)
Propyleenglycol (E1520)
Chinoline geel aluminium verflak (E104)
Sorbinezuur (E200)
Sorbitan mono-oleaat (E494)
Titaniumdioxide (E171)
Vanilline

Matever 750 mg filmomhulde tabletten

Bekledingsmiddel (oranje) bestaande uit:
Hypromellose (E464)
Indigokarmijn aluminium verflak (E132)
Zonnegeel FCF aluminium verflak (E110)
Rood ijzeroxide (E172)
Macrogol/PEG 4000
Titaniumdioxide (E 171)

Matever 1000 mg filmomhulde tabletten

Bekledingsmiddel (wit), bestaande uit:
Hypromellose (E464)
Lactose monohydraat
Macrogol/PEG 4000
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Matever 250 mg filmomhulde tabletten

Aluminium/PVC/PE/PVDC-blisterverpakkingen in kartonnen doosjes die 20, 30, 50, 60, 100 of meervoudsverpakking met 200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten bevatten.

Matever 500 mg filmomhulde tabletten

Aluminium/PVC/PE/PVDC-blisterverpakkingen in kartonnen doosjes die 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 of meervoudsverpakking met 200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten bevatten.

Matever 750 mg filmomhulde tabletten

Aluminium/PVC/PE/PVDC-blisterverpakkingen in kartonnen doosjes die 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 of meervoudsverpakking met 200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten bevatten.

Matever 1000 mg filmomhulde tabletten

Aluminium/PVC/PE/PVDC-blisterverpakkingen in kartonnen doosjes die 10, 20, 30, 50, 60, 100 of meervoudsverpakking met 200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Matever 250 mg filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 oktober 2011

Datum van laatste verlenging: 29 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 100 mg levetiracetam. Elke 5 ml injectieflacon bevat 500 mg levetiracetam.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml bevat 3,81 mg natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Helder, kleurloos concentraat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Matever is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

Matever is geïndiceerd als adjuvante therapie

- voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie.
- voor de behandeling van myoclonie aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoclonische epilepsie.
- voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopatische gegeneraliseerde epilepsie.

Matever concentraat is een alternatief voor patiënten wanneer orale toediening tijdelijk niet uitvoerbaar is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met Matever kan worden gestart met intraveneuze of orale toediening. Omschakeling naar of van orale naar intraveneuze toediening kan zonder titreren direct plaatsvinden. De totale dagelijkse dosis en toedieningsfrequentie dienen te worden gehandhaafd.

Monotherapie bij volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder

De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 250 mg, welke dosering na twee weken verhoogd dient te worden naar een therapeutische dosis van tweemaal daags 500 mg. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis iedere twee weken verhoogd worden met tweemaal daags 250 mg. De maximale dosis bedraagt tweemaal daags 1500 mg.

Add-on therapie bij volwassenen (≥18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer

De therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 500 mg. Met deze dosering kan op de eerste dag van de behandeling worden begonnen.

Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagzaamheid kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 1500 mg. De dosis kan iedere twee tot vier weken worden verhoogd of verlaagd met tweemaal daags 500 mg.

Duur van de behandeling

Er is geen ervaring met intraveneuze toediening van levetiracetam over een langere periode dan 4 dagen.

Stopzetting

Het wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met levetiracetam moet worden stopgezet (bijv. bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van meer dan 50 kg: iedere twee tot vier weken een stapsgewijze verlaging met tweemaal daags 500 mg; bij kinderen en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg: verlaging van de dosering dient de stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 10 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden).

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Bij oudere patiënten met een verminderde nierfunctie wordt aanbevolen de dosis aan te passen (zie: “Nierfunctiestoornis” hieronder).

Nierfunctiestoornis

De dagelijkse dosis moet individueel worden aangepast overeenkomstig de nierfunctie.

Voor het aanpassen van de dosis bij volwassen patiënten wordt verwezen naar onderstaande tabel. Om van deze doseringstabel gebruik te maken is een berekening noodzakelijk van de creatinineklaring (CL_{cr}) in ml/min van de patiënt. De CL_{cr} in ml/min bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer kan worden berekend door bepaling van het serumcreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \frac{[140 - \text{leeftijd(jaren)}] \times \text{gewicht (kg)}}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})$$

Daarna wordt wat betreft het lichaamsoppervlak (BSA) de CL_{cr} als volgt aangepast:

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

Aanpassing dosering bij volwassen en adolescentie patiënten met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van 50 kg of meer:

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Dosis en frequentie
Normaal	≥ 80	500 tot 1500 mg tweemaal daags
Mild	50-79	500 tot 1000 mg tweemaal daags
Matig	30-49	250 tot 750 mg tweemaal daags

Ernstig	< 30	250 tot 500 mg tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan ⁽¹⁾	-	500 tot 1000 mg eenmaal daags ⁽²⁾

⁽¹⁾ Op de eerste dag van een behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 750 mg aanbevolen.

⁽²⁾ Aansluitend op de dialyse wordt een aanvullende dosis van 250 tot 500 mg aanbevolen.

Bij kinderen met een nierfunctiestoornis dient de dosering van levetiracetam te worden aangepast op basis van de nierfunctie daar de klaring van levetiracetam is gerelateerd aan de nierfunctie. Deze aanbeveling is gebaseerd op een studie bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis.

De CL_{cr} in ml/min/1,73m² bij jonge adolescenten en kinderen kan worden berekend door bepaling van het serumcreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule (Schwartz formule):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{lengte (cm)} \times k_s}{\text{serumcreatinine (mg/dl)}}$$

ks=0,55 voor kinderen jonger dan 13 jaar en voor adolescente vrouwen; ks=0,7 voor adolescente mannen

Aanpassing dosering bij kinderen en adolescenten patiënten met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van minder dan 50 kg:

Groep	Creatinine klaring (ml/min/1,73m ²)	Dosis en frequentie
		Kinderen vanaf 4 jaar en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg
Normaal	≥ 80	10 tot 30 mg/kg (0,10 tot 0,30 ml/kg) tweemaal daags
Mild	50-79	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) tweemaal daags
Matig	30-49	5 tot 15 mg/kg (0,05 tot 0,15 ml/kg) tweemaal daags
Ernstig	< 30	5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan	--	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) eenmaal daags ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 15 mg/kg (0,15 ml/kg) aanbevolen.

⁽²⁾ Na dialyse wordt een supplementaire dosis van 5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) aanbevolen.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kan de creatinineklaring de mate van nierinsufficiëntie onderschatten. Daarom wordt aanbevolen bij een creatinineklaring < 60 ml/min/1,73 m² de dagelijkse onderhoudsdosering met 50 % te verminderen.

Pediatrische patiënten

De arts dient, in overeenstemming met leeftijd, gewicht en dosis, de meest geschikte farmaceutische toedieningsvorm en sterkte voor te schrijven.

Monotherapie

Bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van Matever als monotherapie niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Add-on therapie bij kinderen van 4 tot 11 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van minder dan 50 kg

De therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 10 mg/kg. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagzaamheid kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 30 mg/kg. Veranderingen in de dosering dienen iedere twee weken stapsgewijze verhogingen of verlagingen van tweemaal daags 10 mg/kg niet te overschrijden. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt.

De dosering bij kinderen met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen.

Aanbevelingen voor dosering bij kinderen en adolescenten:

Gewicht	Aanvangsdosering: 10 mg/kg tweemaal daags	Maximale dosering: 30 mg/kg tweemaal daags
15 kg ⁽¹⁾	150 mg tweemaal daags	450 mg tweemaal daags
20 kg ⁽¹⁾	200 mg tweemaal daags	600 mg tweemaal daags
25 kg	250 mg tweemaal daags	750 mg tweemaal daags
Vanaf 50 kg ⁽²⁾	500 mg tweemaal daags	1500 mg tweemaal daags

⁽¹⁾ Kinderen met een gewicht van 20 kg of minder dienen bij voorkeur de behandeling te beginnen met levetiracetam 100 mg/ml oplossing voor oraal gebruik.

⁽²⁾ De dosering bij kinderen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen.

Add-on therapie bij kleine kinderen en kinderen jonger dan 4 jaar

Bij kleine kinderen en kinderen jonger dan 4 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van Matever concentraat voor oplossing voor infusie niet vastgesteld.

Op dit moment beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar aanbevelingen voor een dosering kunnen niet worden gedaan.

Wijze van toediening

Matever concentraat is alleen bestemd voor intraveneus gebruik en de aanbevolen dosis dient te worden verdund in tenminste 100 ml van een verenigbaar verdunningsmiddel en dient intraveneus te worden toegediend als een 15 minuten intraveneus infuus (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere pyrrolidonderivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctiestoornis

Bij toediening van levetiracetam aan patiënten met een nierfunctiestoornis kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen de nierfunctie te bepalen alvorens de dosis vast te stellen (zie rubriek 4.2).

Acuut nierletsel

Het gebruik van levetiracetam is zeer zelden met acuut nierletsel geassocieerd. Het tijdstip van aanvang varieert van enkele dagen tot meerdere maanden.

Aantal bloedcellen

Zeldzame gevallen van een verminderd aantal bloedcellen (neutropenie, agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie en pancytopenie) zijn beschreven in verband met de toediening van levetiracetam, in

het algemeen bij aanvang van de behandeling. Een volledige telling van het aantal bloedcellen wordt aangeraden bij patiënten met een aanzienlijke zwakte, pyrexie, recidieve infecties of stollingsstoornissen (rubriek 4.8).

Zelfmoord

Zelfmoord, zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica (waaronder levetiracetam). Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft een klein toegenomen risico op zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend.

Patiënten dienen derhalve gecontroleerd te worden op verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag en een juiste behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen wanneer zich verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag voordoen.

Pediatische patiënten

Beschikbare gegevens bij kinderen duiden niet op invloed op de groei en de puberteit. Bij kinderen blijven langetermijneffecten op leren, intelligentie, groei, endocriene functie, puberteit en de vruchtbaarheid echter onbekend.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 57.21 mg natrium per maximale eenmalige dosis, overeenkomend met 2.86 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene..

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-epileptica

Pre-marketing gegevens afkomstig uit klinische studies uitgevoerd met volwassenen duiden erop dat levetiracetam de serumconcentratie van bestaande anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, fenobarbital, lamotrigine, gabapentine en primidon) niet beïnvloedt en dat deze anti-epileptica de farmacokinetiek van levetiracetam niet beïnvloeden.

Zoals bij volwassenen is er bij pediatische patiënten, die tot 60 mg/kg levetiracetam per dag ontvingen, geen bewijs voor klinisch significante geneesmiddelen interacties.

Een retrospectieve beoordeling van farmacokinetische interacties bij kinderen en adolescenten (4 tot 17 jaar) met epilepsie bevestigde dat adjuvante therapie met oraal toegediend levetiracetam de steady-state serum concentraties van gelijktijdig toegediend carbamazepine en valproaat niet beïnvloedde. Gegevens suggereren echter een 20% hogere klaring van levetiracetam bij kinderen die enzym-inducerende anti-epileptica gebruiken. Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Probenecide

Van probenecide (vier maal daags 500 mg), een middel dat de renale tubulaire secretie blokkeert, is aangetoond dat het de renale klaring remt van de primaire metaboliet maar niet van levetiracetam. Niettemin blijft de concentratie van deze metaboliet laag.

Methotrexaat

Van gelijktijdige toediening van levetiracetam en methotrexaat is gerapporteerd dat dit de klaring van methotrexaat verminderde. Het resulteerde in een verhoogde/verlengde methotrexaatbloedspiegel tot potentieel toxische niveaus. De gehaltes methotrexaat en levetiracetam moeten nauwkeurig gecontroleerd worden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met beide geneesmiddelen.

Orale contraceptiva en andere farmacokinetische interacties

Levetiracetam in een dosering van 1000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van orale contraceptiva (ethinyloestradiol en levonorgesterol); endocriene parameters (luteïniseringshormoon en progesteron) werden niet veranderd. Levetiracetam in een dosering van 2000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en warfarine; de protrombine tijden werden niet veranderd. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale contraceptiva en warfarine beïnvloedde de farmacokinetiek van levetiracetam niet.

Alcohol

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de interactie van levetiracetam met alcohol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen advies van een specialist te krijgen. Behandeling met levetiracetam moet worden herzien wanneer een vrouw zwanger wil worden. Zoals met alle anti-epileptica moet plotseling staken van de behandeling met levetiracetam worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot doorbraakaanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind. Indien mogelijk dient de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie, omdat behandeling met meerdere anti-epileptica gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de gelijktijdig gebruikte anti-epileptica.

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid postmarketinggegevens van zwangere vrouwen die blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie (meer dan 1800 vrouwen, van wie er meer dan 1500 blootgesteld werden in het eerste trimester) duidt niet op een verhoging van het risico op ernstige aangeboren afwijkingen. Er is slechts beperkt bewijs beschikbaar over de neurologische ontwikkeling van kinderen die *in utero* blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie. Recente epidemiologische onderzoeken (met ongeveer 100 kinderen) duiden echter niet op een verhoogd risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen of -vertragingen.

Levetiracetam kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt, indien het na zorgvuldige beoordeling klinisch noodzakelijk wordt geacht. In dat geval wordt de laagste effectieve dosis aanbevolen. Fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap van invloed zijn op de concentratie van levetiracetam. Tijdens de zwangerschap zijn verlaagde plasmaconcentraties van levetiracetam waargenomen. Deze daling is meer uitgesproken tijdens het derde trimester (tot 60% van de concentratieuitgangswaarde voor de zwangerschap). Bij zwangere vrouwen die behandeld worden met levetiracetam dient gezorgd te worden voor een juiste klinische behandeling.

Borstvoeding

Levetiracetam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen. Indien echter tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven een behandeling met levetiracetam noodzakelijk is, dient het voordeel/risico van de behandeling te worden afgewogen tegen het belang van het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

In dierstudies werd geen invloed op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Het potentiële risico bij de mens is onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Levetiracetam heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Tengevolge van een mogelijk verschillende individuele gevoeligheid kunnen sommige patiënten voornamelijk bij de aanvang van de behandeling of bij het verhogen van de dosis somnolentie of andere aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde symptomen ervaren. Daarom wordt aanbevolen dat patiënten die geschoolde taken moeten uitvoeren, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, de nodige voorzichtigheid in acht nemen. Patiënten wordt aangeraden niet te rijden of

machines te bedienen totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren nasofaryngitis, somnolentie, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Het hieronder vermelde bijwerkingenprofiel is gebaseerd op de analyse van het geheel aan gegevens verkregen uit placebogecontroleerde onderzoeken waarin alle indicaties werden onderzocht, waarbij in totaal 3416 patiënten werden behandeld met levetiracetam. Deze gegevens zijn aangevuld met het gebruik van levetiracetam in corresponderende open-label extensieonderzoeken, alsmede de ervaring in de periode na marktintroductie. Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen (volwassenen en pediatrische patiënten) en voor de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Aangezien er sprake was van een beperkte intraveneuze blootstelling aan levetiracetam en aangezien de orale en intraveneuze vormen bio-equivalent zijn, steunt de veiligheidsinformatie van intraveneus gebruik van levetiracetam op die van oraal gebruikt levetiracetam.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Bijwerkingen afkomstig uit klinische studies (volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen > 1 maand) en uit post-marketing onderzoek zijn, per orgaansysteem en frequentie, opgenomen in onderstaande tabel. Bijwerkingen zijn vertegenwoordigd in de volgorde van afnemende ernst en de frequentie is als volgt gedefinieerd: zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$ en zeer zelden: $< 1/10.000$.

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie volgens MedDRA			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis			Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie, neutropenie, agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen				Geneesmiddelgerelateerde eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Bijwerkingen worden gerangschikt naar afnemende ernst en hun frequentie wordt als volgt gedefinieerd)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Gewichtsafname, gewichtstoename	Hyponatriëmie
Psychische stoornissen		Depressie, vijandigheid/agressie, angst, insomnia, nervositeit/irritatie	Zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten, psychotische stoornis, afwijkendgedrag, hallucinatie, boosheid, verwardheids-toestand, paniekaanval, emotionele labiliteit / stemmingwisselingen,	Zelfmoord, persoonlijkheidsstoornis, abnormaal denken, delirium

			agitatie	
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie, hoofdpijn	Convulsie, evenwichtsstoornis, duizeligheid, lethargie, tremor	Amnesie, geheugenstoornis, afwijkende coördinatie/ataxie, paresthesie, aandachtsstoornis	Choreo-athetose, dyskinesie, hyperkinesie, loopstoornis, encefalopathie
Oogaandoeningen			Diplopie, wazig zien	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Vertigo		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoest		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, braken, nausea		Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctietest	Leverfalen, hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Alopecia, eczeem, pruritus	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierzwakte, myalgie	Rabdomyolyse en bloed creatinefosfokinase verhoogd*
Nier- en urinewegaandoeningen				Acuut nierletsel
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie/vermoeidheid		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Verwonding	

* Prevalentie is beduidend hoger bij Japanse patiënten in vergelijking met niet-Japanse patiënten.

Omschrijving bijzondere bijwerkingen

Het risico op anorexia is hoger wanneer levetiracetam gelijktijdig wordt toegediend met topiramataat. In een aantal gevallen van alopecia werd herstel waargenomen nadat levetiracetam werd gestaakt. In sommige gevallen van pancytopenie werd beenmergdepressie vastgesteld.

Gevallen van encefalopathie kwamen in het algemeen bij aanvang van de behandeling voor (enkele dagen tot enkele maanden) en waren omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 1 maand tot 4 jaar werden in totaal 190 patiënten behandeld met levetiracetam. Van deze patiënten werden er zestig in placebogecontroleerde onderzoeken behandeld met levetiracetam. In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 4 tot 16 jaar werden in totaal 645 patiënten behandeld met levetiracetam. 233 van deze patiënten werden in placebogecontroleerde onderzoeken behandeld met levetiracetam. In beide pediatrie leeftijdsgroepen werden deze gegevens aangevuld met de ervaring van het gebruik van levetiracetam in de periode na marktintroductie.

Bovendien werden 101 zuigelingen jonger dan 12 maanden blootgesteld tijdens een post authorization safety studie (PASS). Voor levetiracetam werden geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd voor zuigelingen jonger dan 12 maanden met epilepsie.

Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen en de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Bij pediatrie patiënten waren in placebogecontroleerde onderzoeken de veiligheidsgegevens in overeenstemming met het veiligheidsprofiel van levetiracetam bij volwassenen, met uitzondering van gedrags- en psychiatrische bijwerkingen, die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar werden overgeven (zeer vaak, 11,2 %), agitatie (vaak, 3,4 %), stemmingswisselingen (vaak, 2,1 %), emotionele labiliteit (vaak, 1,7 %), agressie (vaak, 8,2 %), afwijkend gedrag (vaak, 5,6 %) en lethargie (vaak, 3,9 %) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel. Bij baby's en kinderen van 1 maand tot jonger dan 4 jaar werden irritatie (zeer vaak, 11,7 %) en afwijkende coördinatie (vaak, 3,3 %) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel.

In een dubbelblind, placebogecontroleerde pediatrie veiligheidsstudie met een "non-inferiority" opzet werden bij kinderen in de leeftijd van 4 tot 16 jaar met partieel beginnende aanvallen de cognitieve en neuropsychologische effecten van levetiracetam bepaald. Geconcludeerd werd dat levetiracetam in de per protocol behandelde populatie niet verschilde ("non-inferior") van placebo met betrekking tot de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de Leiter-R Attention en Memory, Memory Screen Composite score. Bij met levetiracetam behandelde patiënten duiden de uitkomsten met betrekking tot gedrag en emotioneel functioneren op een verergering van agressief gedrag, zoals gemeten op een gestandaardiseerde en systematische manier, waarbij gebruik werd gemaakt van een gevalideerd instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Echter, proefpersonen die levetiracetam namen tijdens een langetermijn open label vervolgonderzoek ervoeren in het algemeen geen verslechtering in hun gedrag en emotioneel functioneren; met name de mate van agressief gedrag was niet erger dan tijdens de uitgangssituatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#)

4.9 Overdosering

Symptomen

Somnolentie, agitatie, agressie, verminderd bewustzijnsniveau, verminderde ademhaling en coma werden waargenomen na een overdosering van Matever.

Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor levetiracetam. De behandeling van een overdosering is symptomatisch, waarbij hemodialyse kan worden overwogen. Het dialyse-extractie rendement bedraagt 60 % voor levetiracetam en 74 % voor de primaire metaboliet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC code: N03AX14.

Het werkzame bestanddeel levetiracetam is een pyrrolidonderivaat (de S-enantiomeer van alfa-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acetamide) en chemisch niet verwant aan de bestaande anti-epileptisch werkende stoffen.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van levetiracetam is nog niet volledig opgehelderd. *In vitro* en *in vivo* experimenten doen vermoeden dat levetiracetam geen invloed heeft op de fundamentele karakteristieken van de cel en de normale neurotransmissie.

In vitro studies tonen aan dat levetiracetam de intraneuronale Ca^{++} concentratie beïnvloedt door een gedeeltelijke inhibitie van N-type Ca^{++} kanalen en door een vermindering van de afgifte van intraneuronaal Ca^{++} . Daarnaast heeft levetiracetam de door zink en b-carbolines geïnduceerde verminderde gevoeligheid van GABA- en glycine kanalen gedeeltelijk op. Bovendien is in *in vitro* studies aangetoond dat levetiracetam bindt aan een specifieke plaats in het hersenweefsel van knaagdieren. Deze bindingsplaats is het synaptische vesikel eiwit 2A waarvan wordt aangenomen dat het betrokken is bij de vesikel fusie en de exocytose van neurotransmitters. De bindingsaffiniteit van levetiracetam en hieraan verwante analogen aan het presynaptische vesikel eiwit 2A correleert met de potentie van levetiracetam en deze analogen tot anti-aanvals bescherming in het audiogenetische muismodel voor epilepsie. Deze bevindingen doen vermoeden, dat de interactie tussen levetiracetam en het synaptische vesikel eiwit 2A schijnt bij te dragen aan het anti-epileptische werkingsmechanisme van het geneesmiddel.

Farmacodynamische effecten

Levetiracetam induceert een krachtige aanvalsbescherming in een breed scala van diermodellen van zowel partieel als primair gegeneraliseerde aanvallen, zonder dat het een pro-convulsief effect bezit. De primaire metabooliet is inactief.

De werkzaamheid bij de mens in zowel partiële als gegeneraliseerde epileptische aandoeningen (epileptiforme ontlading/fotoparoxismale respons) heeft het brede farmacologische profiel van levetiracetam bevestigd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Adjuvante therapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie:

De werkzaamheid van levetiracetam bij volwassenen is aangetoond in 3 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken waarin 1000 mg, 2000 mg of 3000 mg/dag werd gegeven, verdeeld over 2 doses, met een behandelingsduur van maximaal 18 weken. Uit een gecombineerde analyse bleek, dat het percentage patiënten dat een afname van het aantal partieel beginnende aanvallen per week van 50 % of meer ten opzichte van de basislijn bereikte met een stabiele dosis (12/14 weken) respectievelijk 27,7 %, 31,6 % en 41,3 % bedroeg voor patiënten die 1000, 2000 of 3000 mg levetiracetam kregen, en 12,6 % voor patiënten die placebo kregen.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten (4 tot 16 jaar) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 198 patiënten en met een behandelingsduur van 14 weken. In dit onderzoek kregen de patiënten een vaste dosis levetiracetam van 60 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses per dag.

Bij 44,6 % van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 19,6 % van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal partieel beginnende aanvallen per week af met 50 % of meer ten opzichte van de basislijn. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 11,4 % van de patiënten ten minste 6 maanden, en 7,2 % ten minste 1 jaar vrij van aanvallen.

35 zuigelingen jonger dan 1 jaar met partieel beginnende aanvallen, van wie slechts 13 kinderen jonger dan 6 maanden, werden blootgesteld in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

Monotherapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam als monotherapie is aangetoond in een dubbelblind "non-inferiority" onderzoek in parallelle groepen, waarbij het middel werd vergeleken met carbamazepine met vertraagde afgifte (CR) bij 576 patiënten van 16 jaar en ouder met nieuw of recent gediagnosticeerde epilepsie. De patiënten moesten ofwel niet-geprovoceerde partiële aanvallen hebben ofwel alleen gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. De patiënten werden willekeurig ingedeeld in een groep die 400 – 1200 mg carbamazepine-CR per dag kreeg of een groep die 1000 – 3000 mg levetiracetam per dag kreeg. De behandelingsduur was, afhankelijk van de respons, maximaal 121 weken.

Bij 73,0 % van de met levetiracetam behandelde patiënten en 72,8 % van de met carbamazepine-CR behandelde patiënten werd een periode van 6 maanden vrij van aanvallen bereikt; het gecorrigeerde absolute verschil tussen de behandelingen was 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Meer dan de helft van de proefpersonen bleef 12 maanden vrij van aanvallen (respectievelijk 56,6 % en 58,5 % van de personen die levetiracetam en carbamazepine-CR kregen).

In een onderzoek dat een weerspiegeling was van de klinische praktijk, kon bij een beperkt aantal patiënten die reageerden op de adjuvante behandeling met levetiracetam (36 van de 69 volwassen patiënten) de begeleidende anti-epileptische medicatie worden gestaakt.

Adjuvante therapie bij de behandeling van myoclonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoclonische epilepsie.

Bij patiënten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met myoclonische aanvallen in verschillende syndromen is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met een duur van 16 weken. De meeste patiënten hadden juveniele myoclonische epilepsie.

In dit onderzoek werd 3000 mg levetiracetam per dag gegeven, verdeeld over 2 doses.

Bij 58,3 % van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 23,3 % van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal dagen met myoclonische aanvallen per week af met 50 % of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 28,6 % van de patiënten gedurende tenminste 6 maanden vrij van myoclonische aanvallen en was 21,0 % gedurende tenminste 1 jaar vrij van myoclonische aanvallen.

Adjuvante therapie bij de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

Bij volwassenen, adolescenten en een beperkt aantal kinderen met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische (PGTC) aanvallen in verschillende syndromen (juveniele myoclonische epilepsie, juveniele epilepsie met absences, kinderepilepsie met absences of epilepsie met Grand Mal aanvallen bij ontwaken) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een 24 weken durend dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek. In dit onderzoek werd aan volwassenen en adolescenten 3000 mg levetiracetam per dag gegeven en aan kinderen 60 mg/kg/dag, beide verdeeld over 2 doses.

Bij 72,2 % van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 45,2 % van de patiënten die placebo kregen, nam de frequentie van PGTC-aanvallen per week af met 50% of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 47,4 % van de patiënten gedurende tenminste 6 maanden vrij van tonisch-clonische aanvallen en was 31,5 % gedurende tenminste 1 jaar vrij van tonisch-clonische aanvallen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetisch profiel is bepaald na orale toediening. Een eenmalige dosis van 1500 mg levetiracetam verdund in 100 ml van een verenigbaar verdunningsmiddel en intraveneus per infuus

toegediend gedurende 15 minuten is bio-equivalent aan 1500 mg (drie tabletten van 500 mg) oraal ingenomen levetiracetam.

Er hebben evaluaties plaatsgevonden van de intraveneuze toediening van doses tot 4000 mg, verdund in 100 ml natriumchloride 0.9% en per infuus gedurende 15 minuten toegediend en van doses tot 2500 mg, verdund in 100 ml natriumchloride 0.9% en per infuus gedurende 5 minuten toegediend. Het farmacokinetische profiel en het veiligheidsprofiel duiden niet op enig reden tot bezorgdheid.

Levetiracetam is een sterk oplosbare en permeabele stof. Het farmacokinetische profiel is lineair met weinig *intra*- en *inter*individuele proefpersoonvariabiliteit. Na herhaalde toediening is er geen wijziging van de klaring. Het niet-tijdgebonden farmacokinetisch profiel van levetiracetam werd ook bevestigd na een tweemaal daagse intraveneuze infusie van 1500 mg gedurende 4 dagen.

Er zijn geen aanwijzingen voor enige relevante geslachts-, ras- of circadiaanse verschillen.

Bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met epilepsie is het farmacokinetische profiel vergelijkbaar.

Volwassenen en adolescenten

Distributie

De piek plasma concentratie (C_{max}), waargenomen bij 17 proefpersonen na een eenmalige intraveneuze dosis van 1500 mg en gedurende 15 minuten per infusie toegediend bedroeg $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (aritmetisch gemiddelde \pm standaard deviatie).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de weefselverdeling bij de mens.

Noch levetiracetam noch de primaire metaboliet worden in belangrijke mate gebonden aan plasma-eiwitten ($< 10\%$).

Het verdelingsvolume van levetiracetam bedraagt ongeveer 0,5 tot 0,7 l/kg. Deze waarde ligt dichtbij het totale watervolume van het lichaam.

Biotransformatie

Levetiracetam wordt bij de mens niet extensief gemetaboliseerd. De belangrijkste stofwisselingsroute (24 % van de dosis) bestaat uit een enzymatische hydrolyse van de acetamide-groep. De productie van de primaire metaboliet ucb L057 wordt niet beïnvloed door de levercytochroom-P₄₅₀-iso-enzymen. In een groot aantal weefsels, inclusief bloedcellen, was hydrolyse van de acetamide-groep aantoonbaar. De metaboliet ucb L057 is farmacologisch inactief.

Er werden ook twee onbelangrijke metabolieten geïdentificeerd. De ene ontstaat door hydroxylering van de pyrrolidine-ring (1,6 % van de dosis) en de andere door het opengaan van de pyrrolidine-ring (0,9 % van de dosis). Andere, niet geïdentificeerde componenten maakten voor 0,6 % deel uit van de dosis.

Noch voor levetiracetam of voor de primaire metaboliet was *in vivo* sprake van een enantiomere interconversie.

In vitro is aangetoond, dat levetiracetam en de primaire metaboliet geen remming veroorzaken van de belangrijkste menselijke levercytochroom-P₄₅₀-iso-enzymen (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 en UGT1A6), en de activiteit van epoxidehydroxylase.

Daarnaast heeft levetiracetam geen effect op de *in vitro* glucuronidatie van valproïnezuur. In in cultuur gebrachte menselijke hepatocyten had levetiracetam weinig tot geen effect op CYP1A2, SULT1E1 of UGT1A1. Levetiracetam veroorzaakte een lichte inductie van CYP2B6 en CYP3A4. Data uit *in vitro* onderzoek en *in vivo* interactiedata bij orale contraceptiva, digoxine en warfarine geven aan dat *in vivo* geen significante enzyminductie is te verwachten. Daarom is een interactie van Matever met andere middelen of *vice versa* onwaarschijnlijk.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen bedroeg 7 ± 1 uur en was niet afhankelijk van de dosis, de toedieningsroute of een herhaalde toediening. De gemiddelde totale lichaamsklaring bedroeg 0,96 ml/min/kg.

De belangrijkste excretieroute was *via* de urine en bedroeg gemiddeld 95 % van de dosis (ongeveer 93 % van de dosis werd binnen 48 uur uitgescheiden). De excretie *via* de feces bedroeg slechts 0,3 % van de dosis.

De cumulatieve uitscheiding in de urine van levetiracetam en de primaire metaboliet bedroeg respectievelijk 66 % en 24 % van de dosis gedurende de eerste 48 uur.

De renale klaring van levetiracetam en ucb L057 bedraagt respectievelijk 0,6 en 4,2 ml/min/kg. Dit duidt erop dat levetiracetam wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en vervolgens in de tubuli wordt gereabsorbeerd, en dat de primaire metaboliet ook wordt uitgescheiden door actieve tubulaire secretie én glomerulaire filtratie. De eliminatie van levetiracetam houdt verband met de creatinineklaring.

Ouderen

Bij ouderen is de halfwaardetijd ongeveer 40 % hoger (10 tot 11 uur). Dit hangt samen met de afname van de nierfunctie in deze populatie (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De schijnbare lichaamsklaring van zowel levetiracetam als de primaire metaboliet houdt verband met de creatinineklaring. Daarom wordt aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis op basis van de creatinineklaring de dagelijkse onderhoudsdosering van Matever aan te passen (zie rubriek 4.2).

Bij volwassen proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie en anurie bedroeg de halfwaardetijd tussen en tijdens de dialyse periode respectievelijk 25 en 3,1 uur.

Tijdens een kenmerkende vier uur durende dialyse-sessie bedroeg de fractionele verwijdering voor levetiracetam 51 %.

Leverfunctiestoornis

Bij personen met een lichte en matige leverfunctiestoornis was er geen relevante wijziging in de klaring van levetiracetam. Bij de meeste personen met een ernstige leverfunctiestoornis was de klaring van levetiracetam met meer dan 50 % verminderd als gevolg van een bijkomende nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Kinderen (4 tot 12 jaar)

Bij pediatrische patiënten is de farmacokinetiek na intraveneuze toediening niet onderzocht. Op basis van de farmacokinetische kenmerken van levetiracetam, de farmacokinetiek na intraveneuze toediening bij volwassenen en de farmacokinetiek na orale toediening bij kinderen, wordt echter verwacht dat de blootstelling (AUC) aan levetiracetam na intraveneuze en orale toediening bij pediatrische patiënten van 4 tot 12 jaar gelijk zal zijn.

Na een eenmalige orale toediening (20 mg/kg) aan kinderen (6 tot 12 jaar) met epilepsie bedroeg de halfwaardetijd van levetiracetam 6,0 uur. De schijnbare lichaamsklaring was ongeveer 30 % hoger dan bij volwassen epileptici.

Na herhaalde orale toediening (20 tot 60 mg/kg/dag) aan kinderen (4 tot 12 jaar) met epilepsie werd levetiracetam snel geabsorbeerd. De piek-plasma concentratie werd 0,5 tot 1,0 uur na toediening waargenomen. Lineaire en dosis proportionele stijgingen werden waargenomen voor de piek-plasma

concentraties en de oppervlakte onder de curve. De eliminatie halfwaardetijd bedroeg ongeveer 5 uur. De schijnbare lichaamsklaring was 1,1 ml/min/kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn verkregen middels conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische studies maar wel werden gezien bij de rat en in mindere mate bij de muis bij dosis niveaus vergelijkbaar met humane dosis niveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik, waren leververanderingen die duiden op een adaptatie reactie zoals toegenomen gewicht en centrilobulaire hypertrofie, vettige infiltratie en toegenomen leverenzymen in het plasma.

Er werden bij ratten bij ouderdieren en F1 generatie geen bijwerkingen waargenomen op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid of het vermogen op voortplanting met doses tot 1800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² of op basis van blootstelling).

Twee embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij ratten met doses van 400, 1200 en 3600 mg/kg/dag. In slechts één van deze twee studies was bij 3600 mg/kg/dag sprake van een lichte afname in het foetale gewicht die samenging met een marginale toename van skelet veranderingen/kleine anomalieën. Er was geen effect op de embryonale mortaliteit en geen toename in de incidentie van malformaties. De NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was bij drachtige vrouwelijke ratten 3600 mg/kg/dag (12 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²) en bij foetussen 1200 mg/kg/dag.

Vier embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij konijnen met doses van 200, 600, 800, 1200 en 1800 mg/kg/dag. De dosis van 1800 mg/kg/dag veroorzaakte een duidelijke maternale toxiciteit en een afname van het foetale gewicht die samenging met een toegenomen incidentie van foetussen met cardiovasculaire anomalieën/skeletveranderingen. De NOAEL bedroeg <200 mg/kg/dag voor de moederdieren en 200 mg/kg/dag voor de foetussen (gelijk aan de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²).

Met levetiracetam werd een peri- en postnatale ontwikkelingsstudie uitgevoerd bij ratten met doses van 70, 350 en 1800 mg/kg/dag. Voor de F0 wijfjes en voor de overleving, groei en ontwikkeling vande F1 nakomelingen tot aan het spenen bedroeg de NOAEL \geq 1800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²).

Neonatale en dierstudies bij onvolwassen ratten en honden toonden aan dat er in doseringen tot 1800 mg/kg/dag(6 tot 17 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²) geen bijwerkingen werden gezien in één van de eindpunten voor wat betreft standaardontwikkeling of geslachtsrijp worden.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Het is niet waarschijnlijk dat het gebruik van Matever in overeenstemming met de productinformatie zal resulteren in een onaanvaardbare invloed op het milieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaattrihydraat
Ijsazijnzuur
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Met uitzondering van de middelen die worden vermeld in rubriek 6.6 dient dit geneesmiddel niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Vanuit microbiologisch standpunt dient het geneesmiddel na verdunning onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn, voorafgaand aan gebruik, bewaartijd en bewaarcondities van de bereide oplossing de verantwoordelijkheid van de gebruiker; de bewaartijd dient, bij een temperatuur van 2 tot 8°C, normaal niet langer te zijn dan 24 uur, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml glazen injectieflacons (type I) die zijn afgesloten met een stop van broombutyl en een hersluitbare dop van aluminium.

Ieder kartonnen doosje bevat 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Zie tabel 1 voor de aanbevolen bereiding en toediening van Matever concentraat teneinde een totale dagelijkse dosis te bereiken van 500 mg, 1000 mg, 2000 mg of 3000 mg in 2 verdeelde doses.

Tabel 1. Bereiding en toediening van Matever concentraat

Dosis	Benodigd volume	Volume van verdunningsmiddel	Infusie tijd	Toedieningsfrequentie	Totale dagelijkse dosis
250 mg	2,5 ml (halve 5 ml injectieflacon)	100 ml	15 minuten	2 maal daags	500 mg/dag
500 mg	5 ml (één 5 ml injectieflacon)	100 ml	15 minuten	2 maal daags	1000 mg/dag
1000 mg	10 ml (twee 5 ml injectieflacons)	100 ml	15 minuten	2 maal daags	2000 mg/dag
1500 mg	15 ml (drie 5 ml injectieflacons)	100 ml	15 minuten	2 maal daags	3000 mg/dag

Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor eenmalig gebruik; niet gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Gebleken is dat Matever concentraat, bewaard in PVC zakken bij een gecontroleerde kamertemperatuur van 15-25°C, minstens 24 uur fysisch verenigbaar en chemisch stabiel is wanneer het wordt gemengd met één van de volgende verdunningsmiddelen.

Verdunningsmiddelen:

- Natriumchloride (0.9%) voor injectie
- Ringer/lactaat voor injectie
- Dextrose 5% voor injectie

Geneesmiddelen met vaste deeltjes of verkleuring dienen niet te worden gebruikt.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/711/030

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 oktober 2011
Datum van laatste verlenging: 29 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk management plan (RMP)
Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**Doos met 20, 30, 50, 60, 100
meervoudsverpakking met 200 (2 x 100) [MET BLUE BOX]**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 250 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg levetiracetam

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF aluminium verflak (E110). Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
Meervoudsverpakking: 200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Matever 250 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Tussenverpakking van 100 tabletten voor meervoudsverpakking met 200 (2 x 100)tabletten[ZONDER BLUE BOX]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 250 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg levetiracetam

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF aluminium verflak (E110). Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 filmomhulde tabletten.
Onderdeel van een multiverpakking; kan niet afzonderlijk worden verkocht

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/711/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Matever 250 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Aluminium/ PVC/PE/PVDC blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 250 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmathen S.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**Doos met 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120
meervoudsverpakking met 200 (2 x 100) [MET BLUE BOX]**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 500 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
Meervoudsverpakking:200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Matever 500 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Tussenverpakking van 100 tabletten voor meervoudsverpakking met 200 (2 x 100)tabletten[ZONDER BLUE BOX]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 500 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 filmomhulde tabletten.
Onderdeel van een multiverpakking; kan niet afzonderlijk worden verkocht

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/711/014

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Matever 500 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Aluminium/ PVC/PE/PVDC blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 500 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmathen S.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**Doos met 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120
meervoudsverpakking met 200 (2 x 100) [MET BLUE BOX]**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 750 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 750 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF aluminium verflak (E110). Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
80 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
Meervoudsverpakking: 200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Matever 750 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Tussenverpakking van 100 tabletten voor meervoudsverpakking met 200 (2 x 100) tabletten [ZONDER BLUE BOX]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 750 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 750 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel FCF aluminium verflak (E110). Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 filmomhulde tabletten.
Onderdeel van een multiverpakking; kan niet afzonderlijk worden verkocht

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/711/022

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Matever 750 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Aluminium/ PVC/PE/PVDC blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 750 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmathen S.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**Doos met 10, 20, 30, 50, 60, 100
meervoudsverpakking met 200 (2 x 100) [MET BLUE BOX]**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 1000 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 1000 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
Meervoudsverpakking: 200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Matever 1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Tussenverpakking van 100 tabletten voor meervoudsverpakking met 200 (2 x 100) tabletten [ZONDER BLUE BOX]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 1000 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 1000 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 filmomhulde tabletten.
Onderdeel van een multiverpakking; kan niet afzonderlijk worden verkocht

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

.Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/711/029

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Matever 1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Aluminium/ PVC/PE/PVDCblister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 1000 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmathen S.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 10 injectieflacons

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Matever 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een injectieflacon bevat 500 mg/5 ml levetiracetam.
Elke ml bevat 100 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevatijzazijnzuur, water voor injecties, natriumacetaatrihydraat, natriumchloride. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

500 mg/5 ml

10 injectieflacons met concentraat voor oplossing voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zichten bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na verdunning onmiddellijk gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Geen speciale voorzorgen voor bewaring vóór reconstitutie. Na verdunning is de oplossing voor infusie stabiel gedurende 24 uur bij 2°C - 8°C (in een koelkast).

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/711/030

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Matever 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon van 5 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Matever 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
levetiracetam
IV

2. WIJZE VAN GEBRUIK

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na verdunning onmiddellijk gebruiken

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 mg/5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Matever 250 mg filmomhulde tabletten
Matever 500 mg filmomhulde tabletten
Matever 750 mg filmomhulde tabletten
Matever 1000 mg filmomhulde tabletten

levetiracetam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Matever en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Matever en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Levetiracetam is een anti-epilepticum (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen).

Matever wordt:

- als enig middel gebruikt voor de behandeling van een bepaalde vorm van epilepsie bij volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder met nieuw gediagnosticeerde epilepsie. Epilepsie is een aandoening waarbij patiënten herhaaldelijk stuipen (epileptische aanvallen) krijgen. Levetiracetam wordt gebruikt voor die vorm van epilepsie waarbij de stuipen aanvankelijk slechts één kant van de hersenen treffen, maar zich later kunnen uitbreiden naar grotere gebieden aan beide kanten van de hersenen (partieel beginnende aanval met of zonder secundaire generalisatie). Levetiracetam wordt aan u voorgeschreven door uw arts om het aantal aanvallen te verminderen.
- gebruikt bij patiënten die al een ander anti-epilepticum gebruiken
 - voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder generalisatie bij volwassenen, jongeren, kinderen en zuigelingen van 1 maand en ouder
 - voor de behandeling van myoclonie aanvallen (korte, schokkerige trekkingen van een spier of spiergroep) bij jongeren van 12 jaar en ouder met juveniele myoclonische epilepsie
 - voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen (heftige aanvallen, ook met verlies van het bewustzijn) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (een vorm van epilepsie met een vermoedelijk genetische oorzaak).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor levetiracetam, pyrrolidonderivaten of voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt

- als u aan nierproblemen lijdt, dient u de instructies van uw arts op te volgen. Uw arts kan beslissen of uw dosering moet worden aangepast
- als u bij uw kind enige vertraging in de groei of onverwachte ontwikkeling in de puberteit bemerkt, raadpleeg dan uw arts
- een klein aantal mensen dat werd behandeld met anti-epileptica zoals Matever, heeft gedachten gehad om zichzelf te verwonden of zichzelf te doden. Raadpleeg uw arts, wanneer bij u sprake is van depressieve verschijnselen en/of zelfmoordgedachten

Kinderen en jongeren

Matever is niet aangewezen als enig middel (monotherapie) bij kinderen en jongeren jonger dan 16 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen

Gebruikt u naast Matever nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem geen macrogol in (een laxeermiddel) één uur voordat en nadat u levetiracetam heeft ingenomen want het kan een verlies van zijn effectiviteit veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Levetiracetam kan uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien het na zorgvuldige beoordeling noodzakelijk wordt geacht door uw arts. U mag niet stoppen met uw behandeling zonder dit eerst met uw arts te hebben besproken.

Een risico van geboortefwijkingen voor uw ongeboren kind kan niet volledig worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding wordt tijdens de behandeling niet aanbevolen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Matever kan een effect hebben op uw rijvaardigheid of het bedienen van werktuigen of machines, daar Matever slaperigheid kan veroorzaken. Dit komt meestal voor bij het begin van de behandeling of na een verhoging van de dosering. U dient niet te rijden of machines te bedienen totdat is vastgesteld dat uw vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

Matever 250mg, 750 mg tabletten bevat zonnegeel FCF (E110)

De kleurstof zonnegeel FCF (E110) kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken.

De andere sterktes van Matever tabletten bevatten deze hulpstof niet.

Matever 1000 mg tabletten bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers (bijv. lactose) niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

De andere sterktes van Matever tabletten bevatten deze hulpstof niet.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem het aantal tabletten in, zoals voorgeschreven door uw arts.

Matever moet twee keer per dag worden ingenomen, één keer 's ochtends en één keer 's avonds, iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

Monotherapie

- **Dosis bij volwassenen en jongeren (van 16 jaar en ouder):**
Gebruikelijke dosis: iedere dag tussen de 1000 mg en 3000 mg.
Wanneer u voor het eerst begint met het gebruiken van Matever zal uw arts gedurende 2 weken een **lagere dosis** voorschrijven, voordat u de gebruikelijke laagste dosering krijgt.
Bijvoorbeeld: bij een dagdosering van 1000 mg is uw lagere aanvangsdosering van 2 tabletten van 250 mg 's ochtends en 2 tabletten van 250 mg 's avonds innemen.

Add-on therapie

- **Dosis bij volwassenen en jongeren (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer:**
Gebruikelijke dosering: iedere dag tussen de 1000 mg en 3000 mg.
Bijvoorbeeld: bij een dagdosering van 1000 mg mag u 2 tabletten van 250 mg 's ochtends en 2 tabletten van 250 mg 's avonds innemen.
- **Dosis bij zuigelingen (1 tot maand tot 23 maanden), kinderen (2 tot 11 jaar) en jongeren (12 tot 17 jaar) met een gewicht minder dan 50 kg:**
Uw arts zal, in overeenstemming met leeftijd, gewicht en dosis, de meest geschikte farmaceutische vorm van Matever voorschrijven.

Levetiracetam 100 mg / ml drank is een geschiktere formulering voor zuigelingen, voor kinderen jonger dan 6 jaar en voor kinderen en jongeren (van 6 tot 17 jaar) met een gewicht van minder dan 50 kg en wanneer met tabletten een specifieke dosering niet kan worden afgepast.

Hoe wordt dit middel gebruikt

Slik de Matever tabletten met een voldoende hoeveelheid vloeistof door (bijvoorbeeld een glas water). U mag Matever met of zonder voedsel innemen. Na toediening via de mond kan de bittere smaak van levetiracetam worden ervaren.

Duur van de behandeling met dit middel

- Matever wordt gebruikt voor een chronische behandeling. U dient met de behandeling met Matever door te gaan, net zolang als uw arts u heeft voorgeschreven.
- Zonder advies van uw arts dient u de behandeling niet te stoppen, omdat hierdoor uw aanvallen kunnen toenemen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt

Wanneer u van dit middel te veel hebt gebruikt zijn de mogelijke bijwerkingen: slaperigheid, agitatie, agressie, verminderde alertheid, remming van de ademhaling en coma.

Raadpleeg uw arts wanneer u meer tabletten hebt ingenomen dan u zou mogen. Uw arts zal beslissen wat de best mogelijke behandeling van een overdosering is.

Bent u vergeten dit middel gebruiken

Raadpleeg uw arts wanneer u één of meer doses hebt overgeslagen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het stoppen van de behandeling Matever dient geleidelijk te gebeuren om een toename van de aanvallen te vermijden. Indien uw arts besluit de behandeling met Matever te stoppen, zal hij/zij u instrueren over een geleidelijke afbouw van Matever.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddelbijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de dichtstbijzijnde afdeling voor spoedeisende hulp als u het volgende bemerkt:

- Zwakheid, licht gevoel in het hoofd of duizeligheid, moeilijkheden bij het ademen – dit kunnen tekenen van een ernstige allergische (anafylactische) reactie zijn;
- Zwelling van het gezicht, de lippen, de tong en de keel (Quincke's oedeem);
- Griepachtige symptomen en uitslag in het gezicht gevolgd door meer uitslag met koorts, verhoogde leverenzymwaarden vastgesteld bij bloedtesten en een toename van een bepaald type witte bloedcel (eosinofilie) en vergrote lymfeklieren (reactie op een geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS]*));
- Symptomen zoals laag urinevolume, vermoeidheid, misselijkheid, braken, verwarring en zwellingen in de benen, enkels of voeten – dit kunnen tekenen zijn van een plotselinge afname van de nierfunctie;
- Huiduitslag, mogelijk met blaarvorming, in de vorm van kleine 'schietschijven' (vlekken met een donkere kern, omgeven door een lichter gebied, met een donkere rand aan de buitenkant (*erythema multiforme*);
- Wijdverspreide huiduitslag met blaren en afschilfering van de huid, vooral rond de mond, neus, ogen en geslachtsdelen (*Stevens-Johnson syndroom*);
- Een ernstigere vorm van huiduitslag die afschilfering van de huid op meer dan 30% van het lichaamsoppervlak veroorzaakt (*toxische epidermale necrolyse*);
- Tekenen van ernstige mentale veranderingen of als iemand in uw omgeving andere tekenen van verwarring, somnolentie (slaperigheid), amnesie (geheugenverlies), geheugenstoornis (vergeetachtigheid), abnormaal gedrag of andere neurologische tekenen waaronder ongewilde of ongecontroleerde bewegingen vaststelt. Dit kunnen symptomen van encefalopathie zijn.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren ontsteking van het neus- en keelslijmvlies (nasofaryngitis), slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Aan het begin van de behandeling of bij het verhogen van de dosering, kunnen bijwerkingen als slaperigheid, vermoeidheid en duizeligheid in het algemeen meer voorkomen. Deze effecten verminderen echter in de tijd.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- ontsteking neus-keelholte
- slaperigheid, hoofdpijn

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- verlies van eetlust;
- depressie, vijandigheid of agressie, angst, slapeloosheid, nervositeit of irritatie;
- stuip, evenwichtsstoornis, duizeligheid (wankel gevoel), lethargie (gebrek aan energie en enthousiasme), tremor (onvrijwillig beven);
- vertigo (draaiduizeligheid);
- hoest (toename bestaande hoest);
- buikpijn, diarree, spijsverteringsstoornis (indigestie), braken, misselijkheid;
- huiduitslag;
- vermoeidheid

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- vermindering aantal bloedplaatjes, vermindering aantal witte bloedcellen;
- gewichtsverlies, gewichtstoename;
- zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten, mentale stoornis, afwijkend gedrag, hallucinatie, boosheid, verwardheid, paniekaanval, emotionele instabiliteit/stemmingswisselingen, agitatie;

- geheugenverlies, geheugenstoornis (vergeetachtigheid), afwijkende coördinatie/coördinatiestoornis, tintelingen, aandachtsstoornis (concentratieverlies);
- dubbel zien, wazig zien;
- verhoogde/abnormale resultaten na een leverfunctietest ;
- haarverlies, eczeem, jeuk;
- spierzwakte, spierpijn;
- verwonding

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- infectie;
- verminderd aantal van alle bloedceltypen;
- ernstige allergische reacties (DRESS, anafylactische reactie [ernstige en belangrijke allergische reactie], Quincke's oedeem [opzwellen van gezicht, lippen, tong en keel]);
- verlaagd natriumgehalte in het bloed;
- zelfmoord, persoonlijkheidsstoornis (gedragsproblemen), abnormaal denken (langzaam denken, niet in staat om te concentreren);
- delirium;
- encefalopathie (raadpleeg de rubriek "neem onmiddellijk contact op met uw arts" voor een gedetailleerde beschrijving van de verschijnselen);
- ongecontroleerde spierkrampen van het hoofd, romp en benen, moeilijkheid bij het controleren van bewegingen, hyperactiviteit;
- plotselinge afname van de nierfunctie;
- alvleesklierontsteking;
- leverfalen, leverontsteking;
- huiduitslag, waarbij blaren kunnen worden gevormd die eruitzien als kleine schietschijven (een donkere vlek in het centrum, daaromheen een gebied dat lichter van kleur is en daaromheen een begrensde donkere ring; *erythema multiforme*), een wijdverspreide uitslag met blaren en afschilferende huid, voornamelijk rond de mond, neus, ogen en genitaliën (*Stevens-Johnson syndroom*) en een ernstiger vorm van uitslag waarbij een groot deel van de huid (meer dan 30% van het lichaamsoppervlak) afschilfert (*toxische epidermale necrolyse*);
- rabdomyolyse (afbraak van spierweefsel) en geassocieerde toename van bloed creatinefosfokinase. Prevalentie is beduidend hoger bij Japanse patiënten in vergelijking met niet-Japanse patiënten;
- mankheid of moeite met lopen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities..

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Er zijn geen speciale bewaarvoorschriften voor dit geneesmiddel.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is levetiracetam.

Een tablet Matever 250mg bevat 250 mg levetiracetam.

Een tablet Matever 500 mg bevat 500 mg levetiracetam.

Een tablet Matever 750 mg bevat 750 mg levetiracetam.

Een tablet Matever 1000 mg bevat 1000 mg levetiracetam.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: calciumwaterstoffosfaatdihydraat, microkristallijne cellulose, crospovidon (type A), hydroxypropylcellulose (L).

250 mg:

Omhulling: hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171), talk, propyleenglycol (E1520), kleurstoffen*

500 mg:

Omhulling:: hypromellose (E464), titaniumdioxide (E171), hydroxypropylcellulose (E463), propyleenglycol (E1520), sorbinezuur (E200), sorbitanmono-oleaat (E494), vanilline, kleurstoffen*

750 mg:

Omhulling:: hypromellose (E464), roodijzeroxide (E172), macrogol/PEG 4000, titaniumdioxide (E171) kleurstoffen*

1000 mg:

Omhulling: hypromellose (E464), lactose monohydraat, macrogol/PEG 4000, titaniumdioxide (E171).

*De kleurstoffen zijn:

250 mg tablet: indigokarmijn aluminium verflak (E132), zonnegeel FCF aluminium verflak (E110), chinoline geel aluminium lake (E104).

500 mg tablet: chinoline geel aluminium lake (E104)

750 mg tablet: indigokarmijn aluminium verflak (E132), zonnegeel FCF aluminium verflak (E110)

1000 mg tablet: (geen bijgevoegde kleurstof)

Hoe ziet Matever eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Matever 250 mg: De filmomhulde tabletten zijn blauw, langwerpig en dubbelbol.

Matever 500mg: De filmomhulde tabletten zijn geel, langwerpig en dubbelbol.

Matever 750mg: De filmomhulde tabletten zijn roze, langwerpig en dubbelbol.

Matever 1000mg: De filmomhulde tabletten zijn wit, langwerpig en dubbelbol.

Wit opaak PVC/PE /PVDC - Aluminium folie bisterverpakking in karton dozen.

Matever tabletten zijn verpakt in een blisterverpakking geleverd in kartonnen dozen die het volgende bevatten:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 en meervoudsverpakking met 200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 en meervoudsverpakking met 200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 en meervoudsverpakking met 200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 en meervoudsverpakking met 200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

SIA ELVIM

Tel: +371 67808450

България

ACEpharma Ltd.

Тел.: +359 2862 9152

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Danmark

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Nederland

Glenmark Pharmaceuticals B.V.

Tel: 0031 76 596 1937

Eesti (Estonia)

SIA ELVIM

Tel: +371 67808450

Norge

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 66 64 805-806

Österreich

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

România

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ireland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.

Tel: +354 522 2900

Slovenská republika

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 3006

Italia

Ecupharma S.r.l

Suomi/Finland

Pharmathen S.A.

Tel : +39-02-38238790

Puh/Tel: +30 210 66 04 300

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd

Τηλ: +357 25371056

Sverige

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Latvija

SIA ELVIM

Tel: +371 67808450

United Kingdom

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Matever 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie levetiracetam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u..

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Matever en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Matever en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Levetiracetam is een anti-epilepticum (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen).

Matever wordt:

- als enig middel gebruikt voor de behandeling van een bepaalde vorm van epilepsie bij volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder met nieuw gediagnosticeerde epilepsie. Epilepsie is een aandoening waarbij patiënten herhaaldelijk stuipen (epileptische aanvallen) krijgen. Levetiracetam wordt gebruikt voor die vorm van epilepsie waarbij de stuipen aanvankelijk slechts één kant van de hersenen treffen, maar zich later kunnen uitbreiden naar grotere gebieden aan beide kanten van de hersenen (partieel beginnende aanval met of zonder secundaire generalisatie). Levetiracetam wordt aan u voorgeschreven door uw arts om het aantal aanvallen te verminderen.
- gebruikt bij patiënten die al een ander anti-epilepticum gebruiken
 - voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder generalisatie bij volwassenen, jongeren, kinderen en zuigelingen van 4 jaar en ouder
 - voor de behandeling van myoclonie aanvallen (korte, schokkerige trekkingen van een spier of spiergroep) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met juveniele myoclonische epilepsie
 - voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen (heftige aanvallen, ook met verlies van het bewustzijn) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met idiopatische gegeneraliseerde epilepsie (een vorm van epilepsie met een vermoedelijk genetische oorzaak).

Matever concentraat is een alternatief voor patiënten wanneer orale toediening van Matever tijdelijk niet uitvoerbaar is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor levetiracetam, pyrrolidonderivaten of voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt

- als u aan nierproblemen lijdt, dient u de instructies van uw arts op te volgen. Uw arts kan beslissen of uw dosering moet worden aangepast.
- als u bij uw kind enige vertraging in de groei of onverwachte ontwikkeling in de puberteit bemerkt, raadpleeg dan uw arts
- een klein aantal mensen dat werd behandeld met anti-epileptica zoals Matever, heeft gedachten gehad om zichzelf te verwonden of zichzelf te doden. Raadpleeg uw arts, wanneer bij u sprake is van depressieve verschijnselen en/of zelfmoordgedachten.

Kinderen en jongeren

- is niet aangewezen als enig middel (monotherapie) bij kinderen en jongeren jonger dan 16 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen

Gebruikt u naast Matever nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem geen macrogol in (een laxeermiddel) één uur voordat en nadat u levetiracetam heeft ingenomen want het kan een verlies van zijn effectiviteit veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Levetiracetam kan uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien het na zorgvuldige beoordeling noodzakelijk wordt geacht door uw arts. U mag niet stoppen met uw behandeling zonder dit eerst met uw arts te hebben besproken.

Een risico van geboortefwijkingen voor uw ongeboren kind kan niet volledig worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding wordt tijdens de behandeling niet aanbevolen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Matever kan een effect hebben op uw rijvaardigheid of het bedienen van werktuigen of machines, daar Matever slaperigheid kan veroorzaken. Dit komt meestal voor bij het begin van de behandeling of na een verhoging van de dosering. U dient niet te rijden of machines te bedienen totdat is vastgesteld dat uw vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

Matever bevat natrium

Dit middel bevat 57.21 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per maximaal enkelvoudige dosis. Dit komt overeen met 2.86 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een arts of een verpleegkundige zal Matever intraveneus toedienen. Matever moet twee keer per dag worden toegediend, één keer 's ochtends en één keer 's avonds, iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

De intraveneuze toedieningsvorm is een alternatief voor de orale toediening. Omschakeling naar of van de tabletten of de oplossing voor oraal gebruik naar intraveneuze toediening kan zonder aanpassing van de dosis direct plaatsvinden. Uw totale dagelijkse dosering en toedieningsfrequentie blijven gelijk.

Monotherapie

Dosis bij volwassenen en jongeren (van 16 jaar en ouder):

Gebruikelijke dosis: iedere dag tussen de 1000 mg en 3000 mg.

Wanneer u voor het eerst begint met het gebruiken van Matever zal uw arts gedurende 2 weken een **lagere dosis** voorschrijven, voordat u de gebruikelijke laagste dosering krijgt.

Add-on therapie**Dosis bij volwassenen en jongeren (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer:**

Gebruikelijke dosering: iedere dag tussen de 1000 mg en 3000 mg.

Dosis bij kinderen (4 tot 11 jaar) en jongeren (12 tot 17 jaar) met een gewicht minder dan 50 kg:

Gebruikelijke dosering: iedere dag tussen de 20 mg per kg lichaamsgewicht en 60 mg per kg lichaamsgewicht.

Hoe wordt dit middel gebruikt

Matever wordt bestemd voor intraveneuze gebruik. De aanbevolen dosering moet verdund worden in ten minste 100 ml van een verenigbaar verdunningsmiddel en wordt gedurende 15 minuten per infuus toegediend.

Voor artsen en verpleegkundigen: zie rubriek 6 voor meer uitgebreide informatie over het juiste gebruik van Matever.

Duur van de behandeling met dit middel

- Er is geen ervaring met intraveneuze toediening van levetiracetam over een langere periode dan 4 dagen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Zoals ook geldt voor andere anti-epileptica dient bij het stoppen van de behandeling Matever geleidelijk te worden gestaakt om een toename van de aanvallen te vermijden.

Indien uw arts besluit de behandeling met Matever te stoppen, zal hij/zij u instrueren over een geleidelijke afbouw van Matever.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddelbijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de dichtstbijzijnde afdeling voor spoedeisende hulp als u het volgende bemerkt:

- Zwakheid, licht gevoel in het hoofd of duizeligheid, moeilijkheden bij het ademen – dit kunnen tekenen van een ernstige allergische (anafylactische) reactie zijn;
- Zwelling van het gezicht, de lippen, de tong en de keel (Quincke's oedeem);
- Griepachtige symptomen en uitslag in het gezicht gevolgd door meer uitslag met koorts, verhoogde leverenzymwaarden vastgesteld bij bloedtesten en een toename van een bepaald type witte bloedcel (eosinofilie) en vergrote lymfeklieren (reactie op een geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS]*));
- Symptomen zoals laag urinevolume, vermoeidheid, misselijkheid, braken, verwarring en zwellingen in de benen, enkels of voeten – dit kunnen tekenen zijn van een plotselinge afname van de nierfunctie;

- Huiduitslag, mogelijk met blaarvorming, in de vorm van kleine ‘schietschijven’ (vlekken met een donkere kern, omgeven door een lichter gebied, met een donkere rand aan de buitenkant) (*erythema multiforme*);
- Wijdverspreide huiduitslag met blaren en afschilfering van de huid, vooral rond de mond, neus, ogen en geslachtsdelen (*Stevens-Johnson syndroom*);
- Een ernstigere vorm van huiduitslag die afschilfering van de huid op meer dan 30% van het lichaamsoppervlak veroorzaakt (*toxische epidermale necrolyse*);
- Tekenen van ernstige mentale veranderingen of als iemand in uw omgeving andere tekenen van verwarring, somnolentie (slaperigheid), amnesie (geheugenverlies), geheugenstoornis (vergeetachtigheid), abnormaal gedrag of andere neurologische tekenen waaronder ongewilde of ongecontroleerde bewegingen vaststelt. Dit kunnen symptomen van encefalopathie zijn.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren ontsteking van het neus- en keelslijmvlies (nasofaryngitis), slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Aan het begin van de behandeling of bij het verhogen van de dosering, kunnen bijwerkingen als slaperigheid, vermoeidheid en duizeligheid in het algemeen meer voorkomen. Deze effecten verminderen echter in de tijd.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- ontsteking neus-keelholte
- slaperigheid, hoofdpijn

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- verlies van eetlust
- depressie, vijandigheid of agressie, angst, slapeloosheid, nervositeit of irritatie
- stuip, evenwichtsstoornis, duizeligheid (wankel gevoel), lethargie (gebrek aan energie en enthousiasme), tremor (onvrijwillig beven)
- vertigo (draaiduizeligheid)
- hoest (toename bestaande hoest)
- buikpijn, diarree, spijsverteringsstoornis (indigestie), braken, misselijkheid
- huiduitslag
- vermoeidheid

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- vermindering aantal bloedplaatjes, vermindering aantal witte bloedcellen
- gewichtsverlies, gewichtstoename
- zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten, mentale stoornis, afwijkend gedrag, hallucinatie, boosheid, verwardheid, paniekaanval, emotionele instabiliteit/stemmingswisselingen, agitatie
- geheugenverlies, geheugenstoornis (vergeetachtigheid), afwijkende coördinatie/coördinatioestoornis, tintelingen, aandachtsstoornis (concentratieverlies)
- dubbel zien, wazig zien
- • verhoogde/abnormale resultaten na een leverfunctietest haarverlies, eczeem, jeuk
- spierzwakte, spierpijn
- verwonding

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- infectie;
- verminderd aantal van alle bloedceltypen;
- ernstige allergische reacties (DRESS, anafylactische reactie [ernstige en belangrijke allergische reactie], Quincke’s oedeem [opzwellen van gezicht, lippen, tong en keel]);
- verlaagd natriumgehalte in het bloed;
- zelfmoord, persoonlijkheidsstoornis (gedragsproblemen), abnormaal denken (langzaam denken, niet in staat om te concentreren);
- delirium;
- encefalopathie (raadpleeg de rubriek “neem onmiddellijk contact op met uw arts” voor een gedetailleerde beschrijving van de verschijnselen);

- ongecontroleerde spierkrampen van het hoofd, romp en benen, moeilijkheid bij het controleren van bewegingen, hyperactiviteit;
- alvleesklierontsteking;
- leverfalen, leverontsteking;
- plotselinge afname van de nierfunctie;
- huiduitslag, waarbij blaren kunnen worden gevormd die eruitzien als kleine schietschijven (een donkere vlek in het centrum, daaromheen een gebied dat lichter van kleur is en daaromheen een begrensde donkere ring; *erythema multiforme*), een wijdverspreide uitslag met blaren en afschilferende huid, voornamelijk rond de mond, neus, ogen en genitaliën (*Stevens-Johnson syndroom*) en een ernstiger vorm van uitslag waarbij een groot deel van de huid (meer dan 30% van het lichaamsoppervlak) afschilfert (*toxische epidermale necrolyse*);
- rabdomyolyse (afbraak van spierweefsel) en geassocieerde toename van bloed creatinefosfokinase. Prevalentie is beduidend hoger bij Japanse patiënten in vergelijking met niet-Japanse patiënten;
- mankheid of moeite met lopen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is levetiracetam. Elke ml oplossing voor infusie bevat 100 mg levetiracetam.

De andere stoffen in dit middel zijn: natriumacetaatrihydraat, ijsazijnzuur, natriumchloride, water voor injectie.

Hoe ziet Matever eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Matever concentraat voor oplossing voor infusie (Matever concentraat) is een heldere, kleurloze, steriele oplossing. De injectieflacon met 5 ml Matever concentraat is verpakt in kartonnen doosjes met 10 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

Panpharma
Tél: +33 299 979 212

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 Pharma
Puh/Tel: +358 10 4261

Sverige

Orion PharmaAB
Tel: 08- 623 64 40

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

Zie rubriek 3 voor het juiste gebruik van Matever.

Eén injectieflacon Matever concentraat bevat 500 mg levetiracetam (5 ml concentraat à 100 mg/ml). Zie tabel 1 voor de aanbevolen bereiding en toediening van Matever concentraat teneinde een totale dagelijkse dosis te bereiken van 500 mg, 1000 mg, 2000 mg of 3000 mg in 2 verdeelde doses.

Tabel 1. Bereiding en toediening van Matever concentraat

Dosis	Benodigd volume	Volume van verdunningsmiddel	Infusie tijd	Toedieningsfrequentie	Totale dagelijkse dosis
250 mg	2,5 ml (halve 5 ml injectieflacon)	100 ml	15 minuten	2 maal daags	500 mg/dag
500 mg	5 ml (één 5 ml injectieflacon)	100 ml	15 minuten	2 maal daags	1000 mg/dag
1000 mg	10 ml (twee 5 ml injectieflacons)	100 ml	15 minuten	2 maal daags	2000 mg/dag
1500 mg	15 ml (drie 5 ml injectieflacons)	100 ml	15 minuten	2 maal daags	3000 mg/dag

Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor eenmalig gebruik; niet gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Houdbaarheid bij gebruik: vanuit microbiologisch standpunt dient het geneesmiddel na verdunning onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn, voorafgaand aan gebruik, bewaartijd en bewaarcondities van de bereide oplossing de verantwoordelijkheid van de gebruiker; de bewaartijd dient, bij een temperatuur van 2 tot 8°C, normaal niet langer te zijn dan 24 uur, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Gebleken is dat Matever concentraat, bewaard in PVC zakken en bij een gecontroleerde kamertemperatuur van 15-25°C, minstens 24 uur fysisch verenigbaar en chemisch stabiel is wanneer het wordt gemengd met één van de volgende verdunningsmiddelen.

Verdunningsmiddelen:

- Natriumchloride (0.9%) voor injectie
- Ringer/lactaat voor injectie
- Dextrose 5% voor injectie