

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 250 mg tabletter, filmdrasjerte
Matever 500 mg tabletter, filmdrasjerte
Matever 750 mg tabletter, filmdrasjerte
Matever 1000 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Matever 250 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg levetiracetam.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,0025 mg paraoransje-aluminiumlakk (E110).

Matever 500 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam.

Matever 750 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,08 mg paraoransje-aluminiumlakk (E110).

Matever 1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mg levetiracetam.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3,8 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Matever 250 mg tabletter, filmdrasjerte

Blå, avlange, bikonvekse filmdrasjerte tabletter.

Matever 500 mg tabletter, filmdrasjerte

Gule, avlange, bikonvekse filmdrasjerte tabletter.

Matever 750 mg tabletter, filmdrasjerte

Rosa, avlange, bikonvekse filmdrasjerte tabletter.

Matever 1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvite, avlange, bikonvekse filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Matever er indisert som monoterapi ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne og ungdom over 16 år med nylig diagnostisert epilepsi.

Matever er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra 1 måned.
- ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med juvenil myoklon epilepsi.
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Partielle epileptiske anfall

Den anbefalte doseringen for monoterapi (fra og med 16 år) og tilleggsbehandling er den samme, som skissert nedenfor.

Alle indikasjoner

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer

Den terapeutiske startdosen er 500 mg to ganger daglig. Denne dosen kan gis fra første behandlingsdag. En lavere startdose på 250 mg to ganger daglig kan imidlertid gis basert på legens vurdering av reduksjon av anfall kontra potensielle bivirkninger. Denne kan økes til 500 mg to ganger daglig etter to uker.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet, kan den daglige dosen økes til 1 500 mg to ganger daglig. Endringer av dosen kan gjøres ved økning eller reduksjon med 250 mg eller 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke.

Ungdom (12 til 17 år) som veier under 50 kg og barn fra og med 1 måned

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til vekt, alder og dose. Se avsnittet *Pediatrik populasjon* for doseringssjusteringer basert på vekt.

Seponering

Dersom behandlingen med levetiracetam må seponeres, anbefales en gradvis nedtrapping (f.eks.: Hos voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg: reduksjon med 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke. Hos spedbarn eldre enn 6 måneder, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg: dosereduksjon bør ikke overskride 10 mg/kg to ganger daglig annenhver uke. Hos spedbarn (under 6 måneder): dosereduksjon bør ikke overskride 7 mg/kg to ganger daglig annenhver uke).

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Justering av dosen anbefales hos eldre med nedsatt nyrefunksjon (se ”Nedsatt nyrefunksjon” nedenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Døgndosen tilpasses individuelt til nyrefunksjonen.

For voksne pasienter, se tabellen nedenfor og juster dosen som angitt. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CLCr) i ml/min. For voksne og ungdom som veier 50 kg eller mer kan CLCr i ml/min beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel:

$$\text{CLCr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

CLCr justeres deretter i henhold til kroppsoverflate (BSA) på følgende måte:

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

Dosejusteringer for voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dose og hyppighet
Normal	≥ 80	500–1 500 mg to ganger daglig
Lett	50–79	500–1 000 mg to ganger daglig
Moderat	30–49	250–750 mg to ganger daglig
Alvorlig	< 30	250–500 mg to ganger daglig
Pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår dialyse ⁽¹⁾	-	500–1 000 mg én gang daglig ⁽²⁾

⁽¹⁾ En støtdose på 750 mg anbefales ved første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales 250 til 500 mg som supplerende dose.

Hos barn med nedsatt nyrefunksjon må levetiracetamdosen justeres på grunnlag av nyrefunksjonen, ettersom clearance av levetiracetam er relatert til nyrefunksjon. Denne anbefalingen er basert på en studie av voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

For yngre ungdom, barn og spedbarn kan CLCr i ml/min/1,73 m² beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel (Schwartz-formelen):

$$\text{CLCr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Høyde (cm)} \times k_s}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

ks=0,45 for terminfødte spedbarn opptil 1 år, ks=0,55 for barn opptil 13 år og for jenter i ungdomsalder, ks=0,7 for gutter i ungdomsalder.

Dosejustering for spedbarn, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dose og hyppighet ⁽¹⁾	
		Spedbarn fra 1 opptil 6 måneder	Spedbarn fra 6 til 23 måneder, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg

Normal	≥ 80	7–21 mg/kg (0,07–0,21 ml/kg) to ganger daglig	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) to ganger daglig
Lett	50–79	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) to ganger daglig	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) to ganger daglig
Moderat	30–49	3,5–10,5 mg/kg (0,035–0,105 ml/kg) to ganger daglig	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) to ganger daglig
Alvorlig	< 30	3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) to ganger daglig	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) to ganger daglig
Pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår dialyse	--	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) én gang daglig ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) én gang daglig ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Levetiracetam mikstur bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

⁽²⁾ En støtdose på 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) anbefales ved første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽³⁾ En støtdose på 15 mg/kg (0,15 ml/kg) anbefales ved første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽⁴⁾ Etter dialyse anbefales 3,5 til 7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) som supplerende dose.

⁽⁵⁾ Etter dialyse anbefales 5 til 10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) som supplerende dose.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, kan kreatininclearance underestimere nedsatt nyrefunksjon. En reduksjon av den daglige vedlikeholdsdosen på 50 % anbefales derfor når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73 m².

Pediatrik populasjon

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til alder, vekt og dose.

Tablettformuleringen er ikke tilpasset bruk hos spedbarn og barn under 6 år. En mikstur er legemiddelformen som foretrekkes til denne gruppen. Dessuten er de tilgjengelige tablettstyrkene ikke egnet til innledende behandling hos barn som veier mindre enn 25 kg, til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter eller til administrering av doser under 250 mg. I alle disse tilfellene bør en mikstur brukes.

Monoterapi

Sikkerhet og effekt av behandling med Matever som monoterapi hos barn og ungdom under 16 år har ikke blitt fastslått.

Det er ingen tilgjengelige data.

Ungdom (16 og 17 år) som veier 50 kg eller mer og som har partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering med nylig diagnostisert epilepsi

Se avsnittet ovenfor om *Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer.*

Tilleggsbehandling hos spedbarn i alderen 6 til 23 måneder, barn (2 til 11 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg

En mikstur er legemiddelformen som foretrekkes til bruk hos spedbarn og barn under 6 år.

Til barn fra og med 6 år: En mikstur, oppløsning bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

Den laveste dosen som gir effekt bør brukes for alle indikasjoner. Startdosen til barn og ungdom på 25 kg bør være 250 mg to ganger daglig med en maksimal dose på 750 mg to ganger daglig.

Dosen til barn som veier 50 kg eller mer er den samme som til voksne for alle indikasjoner. Se avsnittet ovenfor om *Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer* for alle indikasjoner.

Tilleggsbehandling hos spedbarn i alderen fra og med 1 måned opptil 6 måneder

Miksturen er legemiddelformen som skal brukes til spedbarn.

Administrasjonsmåte

De filmdrasjerte tablettene må tas oralt, svelges med tilstrekkelig mengde væske og kan tas med eller uten mat. Etter oral administrering vil det kunne kjennes en bitter smak av levetiracetam. Den daglige dosen fordeles på to like doser.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av levetiracetam til pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan kreve dosejusteringer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales en vurdering av nyrefunksjonen før valg av dose (se pkt. 4.2).

Akutt nyreskade

Bruk av levetiracetam har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med akutt nyreskade, der tiden til det har oppstått har vært fra noen få dager til flere måneder.

Blodcelletelling

Sjeldne tilfeller av nedsatt blodcelletall (nøytropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) er beskrevet i forbindelse med administrering av levetiracetam, vanligvis i begynnelsen av behandlingen. Fullstendig blodcelletelling anbefales hos pasienter som opplever betydelig svekkelse, feber, gjentatte infeksjoner eller koagulasjonsforstyrrelser (pkt. 4.8).

Selv mord

Selv mord, selvmordsforsøk, selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler (inkludert levetiracetam). I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på depresjon og/eller selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på depresjon og/eller selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd.

Unormal og aggressiv atferd

Levetiracetam kan forårsake psykotiske symptomer og atferdsforstyrrelser, inkludert irritabilitet og aggressivitet. Pasienter som behandles med levetiracetam bør overvåkes for utvikling av psykiatiske tegn som tyder på viktige endringer i sinnsstemning og/eller personlighet. Dersom det legges merke til

slik atferd bør tilpasning av behandlingen eller gradvis seponering vurderes. Hvis seponering av behandlingen vurderes, se pkt. 4.2.

Forverring av anfall

Som med andre typer antiepileptiske legemidler kan levetiracetam i sjeldne tilfeller forverre anfallenes hyppighet eller alvorlighetsgrad. Denne paradoksale effekten ble stort sett rapportert i løpet av den første måneden etter oppstart av levetiracetam eller økning av dosen, og var reversibel ved seponering av legemidlet eller dosereduksjon. Pasientene bør rådes til å konsultere lege umiddelbart dersom epilepsien forverres.

Forlengelse av QT-intervall i elektrokardiogram

Sjeldne tilfeller av forlenget QT-intervall i EKG er observert under overvåking etter markedsføring. Levetiracetam bør brukes med forsiktighet hos pasienter med forlenget QTc-intervall, hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som påvirker QTc-intervallet og hos pasienter med relevant eksisterende hjertesykdom eller elektrolyttforstyrrelser.

Pediatrik populasjon

Tablettformuleringen er ikke tilpasset bruk hos spedbarn og barn under 6 år.

Tilgjengelige data for barn viser ingen påvirkning på vekst og pubertet. Langsiktige effekter på læring, intelligens, vekst, endokrin funksjon, pubertet og fertilitet ved bruk hos barn er imidlertid ukjent.

Hjelpestoffer

Matever 250 mg, 750 mg tabletter, filmdrasjerte inneholder fargestoffet E 110, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Matever 1000 mg tabletter, filmdrasjerte inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antiepileptika

Data fra kliniske studier med voksne før markedsføring tyder på at levetiracetam ikke påvirker serumkonsentrasjonen av andre antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproat, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon), og at disse antiepileptika ikke påvirker levetiracetams farmakokinetikk.

Som hos voksne er det ingen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner hos barn som får opptil 60 mg/kg/dag levetiracetam.

En retrospektiv vurdering av farmakokinetiske interaksjoner hos barn og ungdom med epilepsi (4-17 år) bekreftet at tilleggsbehandling med oral administrering av levetiracetam ikke påvirket steady state-serumkonsentrasjonene av samtidig administrert karbamazepin og valproat. Data antydte imidlertid en økning av levetiracetamclearance på 20 % hos barn som tar enzyminduserende antiepileptika. Dosejustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er vist at probenecid (500 mg fire ganger daglig), en forbindelse som blokkerer den tubulære sekresjonen i nyrene, hemmer renal utskillelse av den primære metabolitten, men ikke av levetiracetam. Konsentrasjonen av denne metabolitten holder seg likevel lav.

Metotreksat

Det er rapportert at samtidig administrering av levetiracetam og metotreksat reduserer clearance av metotreksat, noe som fører til økt/forlenget konsentrasjon av metotreksat i blodet, til potensielt toksiske nivåer. Blodkonsentrasjonene av metotreksat og levetiracetam bør overvåkes nøye hos pasienter som får samtidig behandling med disse to legemidlene.

Orale antikonseptiva og andre farmakokinetiske interaksjoner

Levetiracetam 1 000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til perorale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrel). Endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) ble ikke endret. Levetiracetam 2 000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til digoksin og warfarin. Protrombintider ble ikke endret. Samtidig inntak av digoksin, orale antikonseptiva og warfarin påvirket ikke levetiracetams farmakokinetikk.

Laksantia

Det er rapportert enkelttilfeller av nedsatt effekt av levetiracetam når det osmotisk virkende lakserende midlet makrogol er gitt samtidig med oralt levetiracetam. Makrogol bør derfor ikke tas peroralt i én time før og én time etter inntak av levetiracetam.

Mat og alkohol

Absorpsjonen av levetiracetam ble ikke endret ved matinntak, men absorpsjonshastigheten ble noe redusert.

Det foreligger ingen data vedrørende interaksjon mellom levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Råd fra spesialist bør gis til fertile kvinner. Behandling med levetiracetam bør revurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Som med alle antiepileptika, skal plutselig seponering av levetiracetam unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan få alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Monoterapi bør foretrekkes så sant det er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de aktuelle antiepileptika.

Graviditet

En stor mengde data innhentet etter markedsføring for kvinner som ble eksponert for levetiracetam monoterapi (flere enn 1 800, og hos flere enn 1 500 av disse skjedde eksponeringen i løpet av første trimester) tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser. Det er bare begrensede holdepunkter tilgjengelig vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for monoterapi med levetiracetam *in utero*. Aktuelle epidemiologiske studier (hos omkring 100 barn) viser imidlertid ikke økt risiko for nevrologiske utviklingsforstyrrelser eller -forsinkelser. Levetiracetam kan brukes under graviditet, hvis det etter nøye vurdering er ansett for å være klinisk nødvendig. I et slikt tilfelle anbefales den laveste effektive dosen.

Fysiologiske forandringer under svangerskapet kan påvirke konsentrasjonen av levetiracetam. Det er observert nedsatt plasmakonsentrasjon av levetiracetam under graviditet. Denne reduksjonen er mer uttalt under tredje trimester (inntil 60 % av baselinekonsentrasjon før graviditet). Gravide kvinner som behandles med levetiracetam må sikres riktig klinisk behandling.

Amming

Levetiracetam skiller ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales derfor ikke. Dersom det er behov for levetiracetambehandling under amming, bør imidlertid nytte/risiko av behandlingen vurderes opp mot betydningen av amming.

Fertilitet

Det ble ikke sett noen påvirkning på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data, og risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levetiracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den individuelle følsomheten varierer, og noen pasienter kan derfor oppleve søvnlighet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet, spesielt i begynnelsen av behandlingen eller etter

doseøkning. Forsiktighet anbefales derfor hos disse pasientene ved utføring av krevende oppgaver, f.eks. bilkjøring eller betjening av maskiner. Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var nasofaryngitt, somnolens, hodepine, fatigue og svimmelhet. Bivirkningsprofilen som er presentert nedenfor er basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier for alle indikasjoner som er undersøkt, med totalt 3 416 pasienter som ble behandlet med levetiracetam. Disse dataene er supplert med data fra bruk av levetiracetam i tilsvarende åpne, forlengede studier, i tillegg til erfaring etter markedsføring. Sikkerhetsprofilen for levetiracetam er generelt lik for ulike aldersgrupper (voksne og pediatriske pasienter) og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier (voksne, ungdom, barn og spedbarn >1 måned) eller fra erfaring etter markedsføring er vist i tabellen nedenfor, etter organsystem og frekvens. Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad, og frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>			
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	Nasofaryngitt			Infeksjon
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, nøytropeni, agranulocytose
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>				Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>		Anoreksi	Vekttap, vektøkning	Hyponatremi
<u>Psykiatriske lidelser</u>		Depresjon, fiendtlighet/aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet/irritabilitet	Selvmoordsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferdhallusinasjoner, sinne, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell labilitet/humørsvingninger, agitasjon	Gjennomført selvmord, personlighetsforstyrrelse, unormal tankegang, delirium
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Somnolens, hodepine	Krampe, balanseforstyrrelse, svimmelhet, letargi, tremor	Amnesi, svekket hukommelse, unormal koordinasjon/ataksi, parestesi,	Choreoathetosis, dyskinesi, hyperkinesi, forstyrrelser i gange,

			konsentrasjonssvikt	encefalopati, forverring av anfall, malignt nevroleptikasyndrom*
<u>Øyesykdommer</u>			Diplopi, uklart syn	
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>		Vertigo		
<u>Hjertesykdommer</u>				Forlenget QT i elektrokardiogram
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		Hoste		
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		Abdominalsmerte, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme		Pankreatitt
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>			Unormale leverfunksjonstester	Leversvikt, hepatitt
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		Utslett	Alopeci, eksem, kløe	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>			Muskelsvakhhet, myalgi	Rabdomyolyse og økt kreatinfosfokinase i blodet*
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>				Akutt nyreskade
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>		Asteni/fatigue		
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>			Skade	

* Prevalensen er signifikant høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Risikoen for anoreksi er høyere når levetiracetam gis samtidig med topiramet.
I flere tilfeller av alopeci ble det sett bedring når levetiracetam ble seponert.
Beinmargssuppresjon ble funnet i noen av tilfellene av pancytopeni.
Tilfeller av encefalopati oppsto vanligvis i begynnelsen av behandlingen (fra få dager til noen få måneder) og var reversible etter seponering av behandling.

Pediatrik populasjon

Hos pasienter i alderen 1 måned opptil 4 år har totalt 190 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. Seksti av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. Hos pasienter i alderen 4-16 år har totalt 645 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. 233 av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. I begge disse aldersgruppene av barn er data supplert med erfaring fra bruk av levetiracetam etter markedsføring. I tillegg er 101 spedbarn yngre enn 12 måneder eksponert i en sikkerhetsstudie etter markedsføring. Det er ikke gjort noen nye funn vedrørende sikkerheten av levetiracetam hos spedbarn yngre enn 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt lik for de ulike aldersgruppene og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Sikkerhetsresultatene for pediatriske pasienter i placebokontrollerte kliniske studier var i samsvar med sikkerhetsprofilen for levetiracetam hos voksne, bortsett fra bivirkninger knyttet til atferd og psykiatriske lidelser, som forekom hyppigere hos barn enn hos voksne. Hos barn og ungdom i alderen 4-16 år, ble oppkast (svært vanlig, 11,2 %), agitasjon (vanlig, 3,4 %), humørsvingninger (vanlig, 2,1 %), emosjonell labilitet (vanlig, 1,7 %), aggresjon (vanlig, 8,2 %), unormal atferd (vanlig, 5,6 %), og letargi (vanlig, 3,9 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen. Hos spedbarn og barn i alderen 1 måned opptil 4 år ble irritabilitet (svært vanlig, 11,7 %) og unormal koordinasjon (vanlig, 3,3 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen.

I en dobbeltblind, placebokontrollert pediatrisk sikkerhetsstudie med et "non-inferiority"-design ble kognitive og nevropsykologiske effekter av levetiracetam undersøkt hos barn i alderen 4-16 år med partielle epileptiske anfall. Det ble konkludert med at levetiracetam ikke var forskjellig ("non-inferior") fra placebo med hensyn til endring i score fra baseline for Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite i per-protokoll-populasjonen. Resultater knyttet til atferd og emosjonell funksjon tydet på en forverring av aggressiv atferd hos pasienter som ble behandlet med Levetiracetam, målt på en standardisert og systematisk måte ved bruk av et validert verktøy (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltakere som fikk levetiracetam i den langvarige, åpne oppfølgingsstudien opplevde imidlertid i gjennomsnitt ingen forverring av atferd og emosjonell funksjon, nærmere bestemt var mål på aggressiv atferd ikke forverret fra baseline.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Somnolens, agitasjon, aggresjon, nedsatt bevissthetsnivå, nedsatt respirasjon og koma ble observert ved overdosering med Matever.

Behandling av overdosering

Etter en akutt overdose kan magen tømmes ved hjelp av mageskylling eller fremkalling av brekninger. Det finnes ikke noe spesifikt antidot for levetiracetam. Behandling ved overdosering er symptomatisk og kan omfatte hemodialyse. Effektiviteten ved dialyseekstraksjon er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolitten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX14.

Virkestoffet, levetiracetam, er et pyrrolidonderivat (S-enantiomer av α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid), og er kjemisk sett ikke beslektet med virkestoffer med antiepileptisk effekt.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam er enda ikke helt klarlagt. Studier *in vitro* og *in vivo* tyder på at levetiracetam ikke endrer cellens basale egenskaper og normale neurotransmisjon.

In vitro-studier viser at levetiracetam påvirker intraneuronale Ca^{2+} -nivåer ved delvis hemming av N-type Ca^{2+} -strømmer og ved å redusere frisetting av Ca^{2+} fra intraneuronale lagre. I tillegg vil det delvis reversere reduksjonen i GABA- og glysinstyrte strømmer induisert av sink og β -karboliner. Videre er det vist i *in vitro*-studier at levetiracetam bindes til et spesifikt sted i hjernevev hos gnagere. Dette bindingsstedet er det synaptiske vesikkelproteinet 2A, som antas å være involvert i vesikkelfusjon og eksocytose av neurotransmittere. I en audiogen epilepsimodell hos mus viser levetiracetam og beslektede analoger en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikkelproteinet 2A som korrelerer med potensen av deres antiepileptiske beskyttelse. Dette funnet antyder at interaksjonen mellom levetiracetam og det synaptiske vesikkelproteinet 2A ser ut til å medvirke til den antiepileptiske virkningsmekanismen av legemidlet.

Farmakodynamiske effekter

Levetiracetam gir beskyttelse i en lang rekke dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall uten å ha en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolitten er inaktiv.

Hos mennesker har virkningen ved tilstander med både partiell og generalisert epilepsi (epileptiform utladning / fotoparoksysmal respons) bekreftet den brede spektrerte farmakologiske profilen til levetiracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra og med 1 måned:

Hos voksne ble effekten av levetiracetam vist i 3 dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 1 000 mg, 2 000 mg eller 3 000 mg/dag fordelt på 2 doser, med en behandlingsvarighet på opptil 18 uker. I en samleanalyse ble frekvensen av partielle epileptiske anfall av partiell type per uke redusert med 50 % eller mer fra baseline ved stabil dosering (12/14 uker) hos 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % av pasientene som fikk henholdsvis 1 000, 2 000 eller 3 000 mg levetiracetam, og hos 12,6 % av pasientene som fikk placebo.

Pediatrik populasjon

Hos pediatrike pasienter (4-16 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 198 pasienter, som hadde en behandlingsvarighet på 14 uker. I denne studien fikk pasientene levetiracetam som en fast dose på 60 mg/kg/dag (dosering to ganger daglig). Frekvensen av anfall av partiell type per uke ble redusert med 50 % eller mer fra baseline hos 44,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 19,6 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langtidsbehandling var 11,4 % av pasientene uten anfall i minst 6 måneder, og 7,2 % var uten anfall i minst 1 år.

Effekten av levetiracetam hos barn (1 måned opptil 4 år) ble fastlagt i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 116 pasienter og som varte i 5 dager. I denne studien ble det forskrevet en daglig dose på 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg mikstur, basert på pasientenes titreringsskjema ut fra alder. I studien ble det brukt en dose på 20 mg/kg/dag titrert til 40 mg/kg/dag til spedbarn fra 1 måned opptil 6 måneder og en dose på 25 mg/kg/dag titrert opptil 50 mg/kg/dag til spedbarn og barn fra 6 måneder opptil 4 år. Den totale daglige dosen ble fordelt på to doser. Det primære endepunktet for effekt var responsrate (prosentandel av pasientene som hadde en reduksjon i gjennomsnittlig daglig frekvens av partielle epileptiske anfall på ≥ 50 % fra baseline), vurdert av en blindet sentral leser ved bruk av et 48-timers video-EEG. I effektanalysene inngikk 109 pasienter som hadde minst 24-timers video-EEG fra både baseline- og evalueringsperioden. 43,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 19,6 % av pasientene som fikk placebo ble vurdert som respondere. Resultatene er konsistente på tvers av aldersgruppene. Med fortsatt langtidsbehandling var 8,6 % av pasientene anfallsfrie i minst 6 måneder og 7,8 % var anfallsfrie i minst 1 år.

35 spedbarn yngre enn 1 år med partielle epileptiske anfall er eksponert i placebokontrollerte kliniske studier der bare 13 var <6 måneder.

Monoterapi ved behandling av pasienter fra og med 16 år med nylig diagnostisert partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

Effekten av levetiracetam som monoterapi ble vist i en dobbeltblind, parallellgruppe-, ekvivalensstudie av en karbamazepinformulering med kontrollert frisetting (CR) hos 576 pasienter på 16 år eller eldre med nylig diagnostisert epilepsi. Pasientene måtte ha uprovoserte partielle anfall eller bare generaliserte tonisk-kloniske anfall. Pasientene ble randomisert til karbamazepin CR 400–1 200 mg/dag eller levetiracetam 1 000–3 000 mg/dag, og varigheten av behandlingen var på opptil 121 uker avhengig av responsen.

Seks måneder uten anfall ble oppnådd hos 73,0 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 72,8 % av pasientene som ble behandlet med karbamazepin CR. Den justerte absolutte forskjellen mellom behandlingene var 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mer enn halvparten av pasientene var uten anfall etter 12 måneder (56,6 % og 58,5 % av pasientene for henholdsvis levetiracetam og karbamazepin CR).

I en studie som gjenspeilet klinisk praksis kunne samtidig bruk av antiepileptika seponeres hos et begrenset antall pasienter som responderte på tilleggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 voksne pasienter).

Tilleggsbehandling ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 16 uker hos pasienter på 12 år eller eldre med idiopatisk generalisert epilepsi med myoklone anfall i ulike syndromer. De fleste av pasientene hadde juvenil myoklon epilepsi.

I denne studien ble levetiracetamdosen på 3 000 mg/dag fordelt på 2 doser.

Antall dager med myoklone anfall per uke ble redusert med minst 50 % hos 58,3 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 23,3 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 28,6 % av pasientene uten myoklone anfall i minst 6 måneder, og 21,0 % var uten myoklone anfall i minst 1 år.

Tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind placebokontrollert studie over 24 uker hos en pasientgruppe bestående av voksne, ungdom og et begrenset antall barn med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall i ulike syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absense-epilepsi, absense-epilepsi i barnealder, eller epilepsi med Grand Mal-anfall ved oppvåkning). I denne studien var dosen med levetiracetam 3 000 mg/dag for voksne og ungdom eller 60 mg/kg/dag for barn fordelt på 2 doser.

Hypptigheten av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer hos 72,2 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 45,2 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 47,4 % av pasientene uten tonisk-kloniske anfall i minst 6 måneder, og 31,5 % var uten tonisk-kloniske anfall i minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Levetiracetam er en lett oppløselig og permeabel forbindelse. Den farmakokinetiske profilen er lineær med liten variasjon hos det enkelte individ og mellom individer. Det vises ingen endringer i clearance etter gjentatt dosering. Det er ikke holdepunkter for noen relevant kjønns-, rase- eller døgnvariasjon. Den farmakokinetiske profilen er sammenlignbar hos friske frivillige forsøkspersoner og hos pasienter med epilepsi.

På grunn av en fullstendig og lineær absorpsjon kan plasmanivåene forutsies ut fra oral dose av levetiracetam uttrykt som mg/kg kroppsvekt. Det er derfor ikke behov for monitorering av plasmakonsentrasjonen av levetiracetam.

En signifikant korrelasjon mellom spytt- og plasmakonsentrasjoner er sett hos voksne og barn (forholdet spytt-/plasmakonsentrasjoner var fra 1 til 1,7 for den orale tablett og etter 4 timer ved inntak av den orale oppløsningen).

Voksne og ungdom

Absorpsjon

Levetiracetam absorberes raskt etter oralt inntak. Den absolutte orale biotilgjengeligheten er nesten 100 %.

Maksimal plasmakonsentrasjoner (C_{max}) oppnås 1,3 timer etter inntak. Stabilt plasmanivå (steady state) oppnås etter to dager med dosering to ganger daglig.

Maksimal konsentrasjoner (C_{max}) er normalt 31 og 43 $\mu\text{g/ml}$ etter henholdsvis én enkelt dose på 1 000 mg og gjentatt dosering 1 000 mg to ganger daglig.

Absorpsjonens omfang er doseuavhengig og endres ikke ved matinntak.

Distribusjon

Det foreligger ikke data om fordeling til vev hos mennesker.

Verken levetiracetam eller hovedmetabolitten bindes signifikant til plasmaproteiner (< 10 %).

Fordelingsvolumet for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en verdi som ligger nær det totale volumet av kroppsvæske.

Biotransformasjon

Levetiracetam metaboliseres ikke i uttalt grad hos mennesker. Den viktigste metabolismeveien (24 % av dosen) er enzymatisk hydrolyse av acetamidgruppen. Dannelse av den primære metabolitten, ucb L057 er ikke avhengig av hepatiske cytokrom P450-isoformer. Hydrolyse av acetamidgruppen var målbar i en lang rekke vev, inkludert blodceller. Metabolitten ucb L057 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter ble også identifisert. Én ble dannet ved hydroksylering av pyrrolidonringen (1,6 % av dosen), den andre gjennom åpning av pyrrolidonringen (0,9 % av dosen).

Andre uidentifiserte komponenter utgjorde kun 0,6 % av dosen.

In vivo ble det ikke påvist enantiomerisk omdannelse verken av levetiracetam eller den primære metabolitten.

In vitro er det vist at levetiracetam og dets primære metabolitt ikke hemmer de viktigste cytokrom P450-isoformene (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2) i human lever, glukuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoksidhydroksylaseaktivitet. Levetiracetam påvirker dessuten ikke *in vitro*-glukuronidering av valproinsyre.

Levetiracetam hadde liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1 i humane hepatocytter i kultur. Levetiracetam forårsaket en svak induksjon av CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro*-data og *in vivo*-data vedrørende interaksjoner med orale antikonseptiva, digoksin og warfarin tyder på at det ikke kan forventes noen signifikant enzyminduksjon *in vivo*. Interaksjon mellom Matever og andre legemidler er derfor ikke sannsynlig.

Eliminasjon

Halveringstiden for levetiracetam hos voksne er 7 ± 1 timer og påvirkes verken av dose, administrasjonsmåte eller gjentatt dosering. Totalclearance var gjennomsnittlig 0,96 ml/min/kg.

Utskillelse skjer primært via urin. Dette utgjør gjennomsnittlig 95 % av dosen (ca. 93 % av dosen ble utskilt innen 48 timer). Eliminering via fæces utgjør kun 0,3 % av dosen.

Kumulativ renal utskillelse av levetiracetam og dets primære metabolitt i løpet av de første 48 timene utgjør henholdsvis 66 % og 24 % av dosen.

Renal clearance av levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg, noe som tyder på at levetiracetam utskilles ved glomerulær filtrasjon og etterfølgende tubulær reabsorpsjon og at den primære metabolitten også skilles ut ved aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Elimineringen av levetiracetam er korrelert til kreatininclearance.

Eldre

Hos eldre øker halveringstiden med ca. 40 % (10-11 timer). Dette er relatert til nedsatt nyrefunksjon i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Tilsynelatende totalclearance av både levetiracetam og dets primære metabolitt er korrelert til kreatininclearance. Det anbefales derfor å justere den daglige vedlikeholdsdosen av Matever hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon basert på kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Hos voksne pasienter med anurisk terminal nyresykdom var halveringstiden mellom og innenfor dialyseperiodene henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer.

Den fraksjonelle elimineringen av levetiracetam var 51 % under et karakteristisk 4-timers dialyseforløp.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon var det ingen relevant endring i clearance av levetiracetam. Hos de fleste personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon var clearance av levetiracetam redusert med mer enn 50 % på grunn av samtidig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Barn (4-12 år)

Etter inntak av én enkelt oral dose (20 mg/kg) til barn med epilepsi (6-12 år), var halveringstiden for levetiracetam 6,0 timer. Tilsynelatende clearance justert for kroppsvekt var ca. 30 % høyere enn hos voksne med epilepsi.

Etter gjentatt dosering (20-60 mg/kg/dag) til barn med epilepsi (4-12 år), ble levetiracetam raskt absorbert. Maksimale plasmakonsentrasjoner ble observert 0,5 til 1,0 timer etter dosering. Det ble sett at maksimal plasmakonsentrasjon og AUC økte lineært og proporsjonalt med dosen.

Eliminasjonshalveringstiden var ca. 5 timer. Tilsynelatende totalclearance var 1,1 ml/min/kg.

Spedbarn og barn (1 måned-4 år)

Etter inntak av en enkeltdose (20 mg/kg) 100 mg/ml mikstur til barn med epilepsi (1 måned-4 år), ble levetiracetam raskt absorbert, og maksimal plasmakonsentrasjon ble observert ca. 1 time etter dosering. Farmakokinetikkresultatene indikerte at halveringstiden var kortere (5,3 t) enn for voksne (7,2 t) og tilsynelatende clearance var høyere (1,5 ml/min/kg) enn for voksne (0,96 ml/min/kg).

I analyser av populasjonsfarmakokinetikk utført hos pasienter i alderen 1 måned til 16 år, var det en signifikant korrelasjon mellom kroppsvekt og tilsynelatende clearance (clearance økte med kroppsvekten) og tilsynelatende distribusjonsvolum. Alder påvirket også begge parametrene. Denne effekten var uttalt for de yngste spedbarna og avtok med økende alder, for å bli ubetydelig rundt 4-årsalderen.

I begge analysene av populasjonsfarmakokinetikk var det en ca. 20 % økning i tilsynelatende clearance av levetiracetam når det ble administrert sammen med et enzyminduserende antiepileptikum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensial.

Bivirkninger som ikke var observert i kliniske studier, men som er sett hos rotter og i mindre utstrekning hos mus ved eksponeringsnivåer som tilsvarer eksponeringsnivået hos mennesker og som var av mulig klinisk betydning, var leverendringer som tyder på en adaptiv respons, som vektøkning og centrilobulær hypertrofi, fettinfiltrasjon og forhøyede leverenzymmer i plasma.

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- eller hunnrotter ved doser på opptil 1 800 mg/kg/dag (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m² eller eksponering) hos foreldre eller F1-generasjonen.

To studier av embryoføtal utvikling ble utført hos rotter med doser på 400, 1 200 og 3 600 mg/kg/dag. Ved 3 600 mg/kg/dag ble det, i kun én av de to studiene, sett en lett reduksjon i fostervekt som var forbundet med en marginal økning i skjelettendringer / mindre anomalier. Det var ingen effekt på embryomortalitet og ingen økt insidens av misdannelser. NOAEL ("No Observed Adverse Effect Level") var 3 600 mg/kg/dag for drektige hunnrotter (12 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²) og 1 200 mg/kg/dag for fostrene.

Fire studier av embryoføtal utvikling ble utført hos kanin med dosene 200, 600, 800, 1 200 og 1 800 mg/kg/dag. Ved dosenivået 1 800 mg/kg/dag ble det induisert en markert toksisitet hos morydyrene og en reduksjon i fostervekt som var forbundet med økt insidens av foster med kardiovaskulære-/skjelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag for morydyrene og 200 mg/kg/dag for fostrene (tilsvarende maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

En studie av peri- og postnatal utvikling ble utført hos rotter med levetiracetamdoser på 70, 350 og 1 800 mg/kg/dag. NOAEL var \geq 1 800 mg/kg/dag for F0-hunnene og for overlevelse, vekst og utvikling for F1-avkommet opptil ablaktasjon (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

I neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunder ble det ikke sett bivirkninger i noen av standardendepunktene for utvikling og modning ved doser opptil 1 800 mg/kg/dag (6–17 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Det er ikke sannsynlig at bruk av Matever i henhold til produktinformasjonen medfører uakseptabel påvirkning på miljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysspovidon (type A)
Hydroksypropylcellulose (L)

Filmdrasjering

Matever 250 mg tabletter, filmdrasjerte

Drasjeringsmiddel (Blå) bestående av:
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Talkum
Propylenglykol (E1520)
Indigokarminaluminiumlakk (E 132)
Paraoransje-aluminiumlakk (E 110)
Kinolingult (E104)

Matever 500 mg tabletter, filmdrasjerte

Drasjeringsmiddel (Gul) bestående av:
Hydroksypropylcellulose (E463)
Hypromellose (E464)
Propylenglykol (E1520)
Kinolingult (E104)
Sorbinsyre(E200)
Sorbitanmonooleat(E494)
Titandioksid (E171)
Vanillin

Matever 750 mg tabletter, filmdrasjerte

Drasjeringsmiddel (Oransje) bestående av:
Hypromellose (E464)
Indigokarminaluminiumlakk (E 132)
Paraoransje-aluminiumlakk (E 110)
Rødt jernoksid (E172)
Makrogol /PEG 4000
Titandioksid (E171)

Matever 1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Drasjeringsmiddel (Hvit) bestående av:
Hypromellose (E464)
Laktosemonohydrat
Makrogol /PEG 4000
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Matever 250 mg tabletter, filmdrasjerte

Aluminium/PVC/PE/PVDC-blistere i esker som inneholder 20, 30, 50, 60, 100 og multipakning som inneholder 200 (2 pakninger på 100) filmdrasjerte tabletter.

Matever 500 mg tabletter, filmdrasjerte

Aluminium/PVC/PE/PVDC-blistere i esker som inneholder 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 og multipakning som inneholder 200 (2 pakninger på 100) filmdrasjerte tabletter.

Matever 750 mg tabletter, filmdrasjerte

Aluminium/PVC/PE/PVDC-blistere i esker som inneholder 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 og multipakning som inneholder 200 (2 pakninger på 100) filmdrasjerte tabletter.

Matever 1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Aluminium/PVC/PE/PVDC-blistere i esker som inneholder 10, 20, 30, 50, 60, 100 og multipakning som inneholder 200 (2 pakninger på 100) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Matever 250 mg tabletter, filmdrasjerte

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 tabletter, filmdrasjerte

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 tabletter, filmdrasjerte

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 tabletter, filmdrasjerte

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03/10/2011

Dato for siste fornyelse: 29/06/2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

Hvert hetteglass med 5 ml inneholder 500 mg levetiracetam.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml inneholder 3,81 mgnatrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klart, fargeløst konsentrat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Matever er indisert som monoterapi ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne og ungdom over 16 år med nylig diagnostisert epilepsi.

Matever er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne ungdom og barn fra 4 år.
- ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med juvenil myoklon epilepsi.
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

Mateverkonsentrat er et alternativ for pasienter når oral administrering midlertidig ikke er mulig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med Matever kan startes med enten intravenøs eller oral administrering.

Overgang mellom oral og intravenøs administrering kan gjøres direkte uten titrering. Den totale daglige dosen og administreringshyppigheten endres ikke.

Partielle epileptiske anfall

Den anbefalte doseringen for monoterapi (fra og med 16 år) og tilleggsbehandling er den samme, som skissert nedenfor.

Alle indikasjoner

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer

Den terapeutiske startdosen er 500 mg to ganger daglig. Denne dosen kan gis fra første behandlingsdag. En lavere startdose på 250 mg to ganger daglig kan imidlertid gis basert på legens vurdering av reduksjon av anfall kontra potensielle bivirkninger. Denne kan økes til 500 mg to ganger daglig etter to uker.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet, kan den daglige dosen økes til 1 500 mg to ganger daglig. Endringer av dosen kan gjøres ved økning eller reduksjon med 250 mg eller 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke.

Ungdom (12 til 17 år) som veier under 50 kg og barn fra og med 4 år Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til vekt, alder og dose. Se avsnittet *Pediatrik populasjon* for doseringssjusteringer basert på vekt.

Varighet av behandlingen

Det er ingen erfaring med intravenøs administrering av levetiracetam i mer enn 4 dager.

Seponering

Dersom behandlingen med levetiracetam må seponeres, anbefales en gradvis nedtrapping (f.eks.: Hos voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg: reduksjon med 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke. Hos barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg: dosereduksjon bør ikke overskride 10 mg/kg to ganger daglig annenhver uke).

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Justering av dosen anbefales hos eldre med nedsatt nyrefunksjon (se ”Nedsatt nyrefunksjon” nedenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Døgndosen tilpasses individuelt til nyrefunksjonen.

For voksne pasienter, se tabellen nedenfor og juster dosen som angitt. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CLcr) i ml/min. For voksne og ungdom som veier 50 kg eller mer kan CLcr i ml/min beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

CLcr justeres deretter i henhold til kroppsoverflate (BSA) på følgende måte:

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

Dosejusteringer for voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dose og hyppighet
Normal	≥ 80	500–1 500 mg to ganger daglig
Lett Moderat	50–79	500–1 000 mg to ganger daglig

Alvorlig	30–49	250–750 mg to ganger daglig
Pasienter med terminal nyresykdom	< 30	250–500 mg to ganger daglig
	-	500–1 000 mg én gang daglig ⁽²⁾
<u>som gjennomgår dialyse ⁽¹⁾</u>		

⁽¹⁾ En støtdose på 750 mg anbefales ved første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales 250 til 500 mg som supplerende dose.

Hos barn med nedsatt nyrefunksjon må levetiracetamdosen justeres på grunnlag av nyrefunksjonen, ettersom clearance av levetiracetam er relatert til nyrefunksjon. Denne anbefalingen er basert på en studie av voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

For yngre ungdom og barn kan CLcr i ml/min/1,73 m² beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel (Schwartz-formelen):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Høyde (cm)} \times \text{ks}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

ks=0,55 for barn opptil 13 år og for jenter i ungdomsalder, ks=0,7 for gutter i ungdomsalder.

Dosejustering for barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dose og hyppighet
		Barn fra 4 år og ungdom som veier mindre enn 50 kg
Normal	≥ 80	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) to ganger daglig
Lett	50–79	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) to ganger daglig
Moderat	30–49	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) to ganger daglig
Alvorlig	< 30	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) to ganger daglig
Pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår dialyse	--	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) én gang daglig ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ En støtdose på 15 mg/kg (0,15 ml/kg) anbefales ved første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales 5 til 10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) som supplerende dose.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, kan kreatininclearance underestimere nedsatt nyrefunksjon. En reduksjon av den daglige vedlikeholdsdosen på 50 % anbefales derfor når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73 m².

Pediatrik populasjon

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til alder, vekt og dose.

Monoterapi

Sikkerhet og effekt av behandling med Matever som monoterapi hos barn og ungdom under 16 år har ikke blitt fastslått.

Det er ingen tilgjengelige data.

Ungdom (16 og 17 år) som veier 50 kg eller mer og som har partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering med nylig diagnostisert epilepsi

Se avsnittet ovenfor om *Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer.*

Tilleggsbehandling hos barn fra 4 til 11 år og ungdom (12 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg

Den terapeutiske startdosen er 10 mg/kg to ganger daglig.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet, kan dosen økes opp til 30 mg/kg to ganger daglig.

Doseendringer må ikke overstige økninger eller reduksjoner på 10 mg/kg to ganger daglig annenhver uke. Den laveste dosen som gir effekt bør brukes for alle indikasjoner.

Dosen til barn som veier 50 kg eller mer er den samme som til voksne for alle indikasjoner.

Se avsnittet ovenfor om *Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer* for alle indikasjoner.

Doseanbefalinger for barn og ungdom:

Vekt	Startdose: 10 mg/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 30 mg/kg to ganger daglig
15 kg ⁽¹⁾	150 mg to ganger daglig	450 mg to ganger daglig
20 kg ⁽¹⁾	200 mg to ganger daglig	600 mg to ganger daglig
25 kg	250 mg to ganger daglig	750 mg to ganger daglig
Fra 50 kg ⁽²⁾	500 mg to ganger daglig	1 500 mg to ganger daglig

⁽¹⁾ Barn som veier 25 kg eller mindre, bør helst starte behandlingen med levetiracetam 100 mg/ml mikstur.

⁽²⁾ Dosen til barn og ungdom som veier 50 kg eller mer, er den samme som til voksne.

Tilleggsbehandling hos spedbarn og barn under 4 år

Sikkerhet og effekt av Matever konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning hos spedbarn og barn under 4 år har ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Mateverkonsentrat er kun til intravenøs bruk, og anbefalt dose skal fortynnes i minst 100 ml kompatibelt fortynningsmiddel og administreres som en intravenøs infusjon i løpet av 15 minutter (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av levetiracetam til pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan kreve dosejusteringer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales en vurdering av nyrefunksjonen før valg av dose (se pkt. 4.2).

Akutt nyreskade

Bruk av levetiracetam har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med akutt nyreskade, der tiden til det har oppstått har vært fra noen få dager til flere måneder.

Blodcelletelling

Sjeldne tilfeller av nedsatt blodcelletall (nøytropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) er beskrevet i forbindelse med administrering av levetiracetam, vanligvis i begynnelsen

av behandlingen. Fullstendig blodcelletelling anbefales hos pasienter som opplever betydelig svekkelse, feber, gjentatte infeksjoner eller koagulasjonsforstyrrelser (pkt. 4.8).

Selv mord

Selv mord, selvmordsforsøk, selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler (inkludert levetiracetam). I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på depresjon og/eller selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på depresjon og/eller selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd.

Unormal og aggressiv atferd

Levetiracetam kan forårsake psykotiske symptomer og atferdsforstyrrelser, inkludert irritabilitet og aggressivitet. Pasienter som behandles med levetiracetam bør overvåkes for utvikling av psykiatriske tegn som tyder på viktige endringer i sinnsstemning og/eller personlighet. Dersom det legges merke til slik atferd, bør tilpasning av behandlingen eller gradvis seponering vurderes. Hvis seponering av behandlingen vurderes, se pkt. 4.2.

Forverring av anfall

Som med andre typer antiepileptiske legemidler kan levetiracetam i sjeldne tilfeller forverre anfallenes hyppighet eller alvorlighetsgrad. Denne paradoksale effekten ble stort sett rapportert i løpet av den første måneden etter oppstart av levetiracetam eller økning av dosen, og var reversibel ved seponering av legemidlet eller dosereduksjon. Pasientene bør rådes til å konsultere lege umiddelbart dersom epilepsien forverres.

Forlengelse av QT-intervall i elektrokardiogram

Sjeldne tilfeller av forlenget QT-intervall i EKG er observert under overvåking etter markedsføring. Levetiracetam bør brukes med forsiktighet hos pasienter med forlenget QTc-intervall, hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som påvirker QTc-intervallet og hos pasienter med relevant eksisterende hjertesykdom eller elektrolyttforstyrrelser.

Pediatrik populasjon

Tilgjengelige data for barn viser ingen påvirkning på vekst og pubertet. Langsiktige effekter på læring, intelligens, vekst, endokrin funksjon, pubertet og fertilitet ved bruk hos barn er imidlertid ukjent.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 57.21 mg natrium per maksimale enkeltdose. Dette tilsvarer 2.86 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antiepileptika

Data fra kliniske studier med voksne før markedsføring tyder på at levetiracetam ikke påvirker serumkonsentrasjonen av andre antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproat, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon), og at disse antiepileptika ikke påvirker levetiracetams farmakokinetikk.

Som hos voksne er det ingen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner hos barn som får opptil 60 mg/kg/dag levetiracetam.

En retrospektiv vurdering av farmakokinetiske interaksjoner hos barn og ungdom med epilepsi (4-17 år) bekreftet at tilleggsbehandling med oral administrering av levetiracetam ikke påvirket steady state-serumkonsentrasjonene av samtidig administrert karbamazepin og valproat. Data antyd

imidlertid en økning av levetiracetamclearance på 20 % hos barn som tar enzyminduserende antiepileptika. Dosejustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er vist at probenecid (500 mg fire ganger daglig), en forbindelse som blokkerer den tubulære sekresjonen i nyrene, hemmer renal utskillelse av den primære metabolitten, men ikke av levetiracetam. Konsentrasjonen av denne metabolitten holder seg likevel lav.

Metotreksat

Det er rapportert at samtidig administrering av levetiracetam og metotreksat reduserer clearance av metotreksat, noe som fører til økt/forlenget konsentrasjon av metotreksat i blodet, til potensielt toksiske nivåer. Blodkonsentrasjonene av metotreksat og levetiracetam bør overvåkes nøye hos pasienter som får samtidig behandling med disse to legemidlene.

Orale antikonseptiva og andre farmakokinetiske interaksjoner

Levetiracetam 1 000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrel). Endokrine parametere (luteiniserende hormon og progesteron) ble ikke endret. Levetiracetam 2 000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til digoksin og warfarin. Protrombintider ble ikke endret. Samtidig inntak av digoksin, orale antikonseptiva og warfarin påvirket ikke levetiracetams farmakokinetikk.

Alkohol

Det foreligger ingen data vedrørende interaksjon mellom levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Råd fra spesialist bør gis til fertile kvinner. Behandling med levetiracetam bør revurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Som med alle antiepileptika, skal plutselig seponering av levetiracetam unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan få alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Monoterapi bør foretrekkes så sant det er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de aktuelle antiepileptika.

Graviditet

En stor mengde data innhentet etter markedsføring for kvinner som ble eksponert for levetiracetam monoterapi (flere enn 1 800, og hos flere enn 1 500 av disse skjedde eksponeringen i løpet av første trimester) tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser. Det er bare begrensede holdepunkter tilgjengelig vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for monoterapi med levetiracetam *in utero*. Aktuelle epidemiologiske studier (hos omkring 100 barn) viser imidlertid ikke økt risiko for nevrologiske utviklingsforstyrrelser eller -forsinkelser.

Levetiracetam kan brukes under graviditet, hvis det etter nøye vurdering er ansett for å være klinisk nødvendig. I et slikt tilfelle anbefales den laveste effektive dosen.

Fysiologiske forandringer under svangerskapet kan påvirke konsentrasjonen av levetiracetam. Det er observert nedsatt plasmakonsentrasjon av levetiracetam under graviditet. Denne reduksjonen er mer uttalt under tredje trimester (inntil 60 % av baselinekonsentrasjon før graviditet). Gravide kvinner som behandles med levetiracetam må sikres riktig klinisk behandling.

Amming

Levetiracetam skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales derfor ikke. Dersom det er behov for levetiracetambehandling under amming, bør imidlertid nytte/risiko av behandlingen vurderes opp mot betydningen av amming.

Fertilitet

Det ble ikke sett noen påvirkning på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data, og risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levetiracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den individuelle følsomheten varierer, og noen pasienter kan derfor oppleve søvnløshet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet, spesielt i begynnelsen av behandlingen eller etter doseøkning. Forsiktighet anbefales derfor hos disse pasientene ved utføring av krevende oppgaver, f.eks. bilkjøring eller betjening av maskiner. Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var nasofaryngitt, somnolens, hodepine, fatigue og svimmelhet. Bivirkningsprofilen som er presentert nedenfor er basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier for alle indikasjoner som er undersøkt, med totalt 3 416 pasienter som ble behandlet med levetiracetam. Disse dataene er supplert med data fra bruk av levetiracetam i tilsvarende åpne, forlengede studier, i tillegg til erfaring etter markedsføring. Sikkerhetsprofilen for levetiracetam er generelt lik for ulike aldersgrupper (voksne og pediatriske pasienter) og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Fordi det er begrenset informasjon om intravenøs bruk av levetiracetam, og fordi orale og intravenøse formuleringer er bioekvivalente, er sikkerhetsinformasjonen for intravenøs bruk av levetiracetam basert på oral bruk av levetiracetam.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier (voksne, ungdom, barn og spedbarn >1 måned) eller fra erfaring etter markedsføring er vist i tabellen nedenfor, etter organsystem og frekvens. Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad, og frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>			
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	Nasofaryngitt			Infeksjon
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, nøytropeni, agranulocytose
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>				Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>		Anoreksi	Vekttap, vektøkning	Hyponatremi
<u>Psykiatriske lidelser</u>		Depresjon, fiendtlighet/aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet/irritabilitet	Selvmoordsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell labilitet/humørsvingninger,	Gjennomført selvmord, personlighetsforstyrrelse, unormal tankegang, delirium

			agitasjon	
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Somnolens, hodepine	Krampe, balanseforstyrrelse, svimmelhet, letargi, tremor	Amnesi, svekket hukommelse, unormal koordinasjon/ataksi, parestesi, konsentrasjonssvikt	Choreoathetosis, dyskinesi, hyperkinesi, forstyrrelser i gange, encefalopati, forverring av anfall, malignt nevroleptikasyndrom*
<u>Øyesykdommer</u>			Diplopi, uklart syn	
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>		Vertigo		
<u>Hjertesykdommer</u>				Forlenget QT i elektrokardiogram
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		Hoste		
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		Abdominalsmerte, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme		Pankreatitt
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>			Unormale leverfunksjonstester	Leversvikt, hepatitt
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		Utslett	Alopesi, eksem, kløe	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>			Muskelsvakhhet, myalgi	Rabdomyolyse og økt kreatinfosfokinase i blodet*
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>				Akutt nyreskade
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>		Asteni/fatigue		
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>			Skade	

* Prevalensen er signifikant høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Risikoen for anoreksi er høyere når levetiracetam gis samtidig med topiramet.
I flere tilfeller av alopesi ble det sett bedring når levetiracetam ble seponert.
Beinmargssuppresjon ble funnet i noen av tilfellene av pancytopeni.

Tilfeller av encefalopati oppsto vanligvis i begynnelsen av behandlingen (fra få dager til noen få måneder) og var reversible etter seponering av behandling.

Pediatrik populasjon

Hos pasienter i alderen 1 måned opptil 4 år har totalt 190 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. Seksti av disse pasientene ble behandlet med

levetiracetam i placebokontrollerte studier. Hos pasienter i alderen 4-16 år har totalt 645 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. 233 av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. I begge disse aldersgruppene av barn er data supplert med erfaring fra bruk av levetiracetam etter markedsføring.

I tillegg er 101 spedbarn yngre enn 12 måneder eksponert i en sikkerhetsstudie etter markedsføring. Det er ikke gjort noen nye funn vedrørende sikkerheten av levetiracetam hos spedbarn yngre enn 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt lik for de ulike aldersgruppene og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Sikkerhetsresultatene for pediatrike pasienter i placebokontrollerte kliniske studier var i samsvar med sikkerhetsprofilen for levetiracetam hos voksne, bortsett fra bivirkninger knyttet til atferd og psykiatriske lidelser, som forekom hyppigere hos barn enn hos voksne. Hos barn og ungdom i alderen 4-16 år, ble oppkast (svært vanlig, 11,2 %), agitasjon (vanlig, 3,4 %), humørsvingninger (vanlig, 2,1 %), emosjonell labilitet (vanlig, 1,7 %), aggresjon (vanlig, 8,2 %), unormal atferd (vanlig, 5,6 %), og letargi (vanlig, 3,9 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen. Hos spedbarn og barn i alderen 1 måned opptil 4 år ble irritabilitet (svært vanlig, 11,7 %) og unormal koordinasjon (vanlig, 3,3 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen.

I en dobbeltblind, placebokontrollert sikkerhetsstudie med barn med et "non-inferiority"-design ble kognitive og nevropsykologiske effekter av levetiracetam undersøkt hos barn i alderen 4-16 år med partielle epileptiske anfall. Det ble konkludert med at levetiracetam ikke var forskjellig ("non-inferior") fra placebo med hensyn til endring i score fra baseline for Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite i per-protokoll-populasjonen. Resultater knyttet til atferd og emosjonell funksjon tydet på en forverring av aggressiv atferd hos pasienter som ble behandlet med levetiracetam, målt på en standardisert og systematisk måte ved bruk av et validert verktøy (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltakere som fikk levetiracetam i den langvarige, åpne oppfølgingsstudien opplevde imidlertid i gjennomsnitt ingen forverring av atferd og emosjonell funksjon, nærmere bestemt var mål på aggressiv atferd ikke forverret fra baseline.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Somnolens, agitasjon, aggresjon, nedsatt bevissthetsnivå, nedsatt respirasjon og koma ble observert ved overdosering med Matever.

Behandling av overdosering

Det finnes ikke noe spesifikt antidot for levetiracetam. Behandling ved overdosering er symptomatisk og kan omfatte hemodialyse. Effektiviteten ved dialyseekstraksjon er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolitten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX14.

Virkestoffet, levetiracetam, er et pyrrolidonderivat (S-enantiomer av α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid), og er kjemisk sett ikke beslektet med virkestoffer med antiepileptisk effekt.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam er enda ikke helt klarlagt. Studier *in vitro* og *in vivo* tyder på at levetiracetam ikke endrer cellens basale egenskaper og normale neurotransmisjon.

In vitro-studier viser at levetiracetam påvirker intraneuronale Ca^{2+} -nivåer ved delvis hemming av N-type Ca^{2+} -strømmer og ved å redusere frisetting av Ca^{2+} fra intraneuronale lagre. I tillegg vil det delvis reversere reduksjonen i GABA- og glysinstyrte strømmer induert av sink og β -karboliner. Videre er det vist i *in vitro*-studier at levetiracetam bindes til et spesifikt sted i hjernevev hos gnagere. Dette bindingsstedet er det synaptiske vesikkelproteinet 2A, som antas å være involvert i vesikkelfusjon og eksocytose av neurotransmittere. I en audiogen epilepsimodell hos mus viser levetiracetam og beslektede analoger en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikkelproteinet 2A som korrelerer med potensen av deres antiepileptiske beskyttelse. Dette funnet antyder at interaksjonen mellom levetiracetam og det synaptiske vesikkelproteinet 2A ser ut til å medvirke til den antiepileptiske virkningsmekanismen av legemidlet.

Farmakodynamiske effekter

Levetiracetam gir beskyttelse i en lang rekke dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall uten å ha en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolitten er inaktiv.

Hos mennesker har virkningen ved tilstander med både partiell og generalisert epilepsi (epileptiform utladning / fotoparoksysmal respons) bekreftet den bredspektrede farmakologiske profilen til levetiracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom og barn fra og med 4 år:

Hos voksne ble effekten av levetiracetam vist i 3 dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 1 000 mg, 2 000 mg eller 3 000 mg/dag fordelt på 2 doser, med en behandlingsvarighet på opptil 18 uker. I en samleanalyse ble frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke redusert med 50 % eller mer fra baseline ved stabil dosering (12/14 uker) hos 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % av pasientene som fikk henholdsvis 1 000, 2 000 eller 3 000 mg levetiracetam, og hos 12,6 % av pasientene som fikk placebo.

Pediatrik populasjon

Hos pediatrike pasienter (4-16 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 198 pasienter, som hadde en behandlingsvarighet på 14 uker. I denne studien fikk pasientene levetiracetam som en fast dose på 60 mg/kg/dag (dosering to ganger daglig). Frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer fra baseline hos 44,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 19,6 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langtidsbehandling var 11,4 % av pasientene uten anfall i minst 6 måneder, og 7,2 % var uten anfall i minst 1 år.

35 spedbarn yngre enn 1 år med partielle epileptiske anfall er eksponert i placebokontrollerte kliniske studier der bare 13 var <6 måneder.

Monoterapi ved behandling av pasienter fra og med 16 år med nylig diagnostisert partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering.

Effekten av levetiracetam som monoterapi ble vist i en dobbeltblind, parallellgruppe-, ekvivalensstudie av en karbamazepinformulering med kontrollert frisetting (CR) hos 576 pasienter på 16 år eller eldre med nylig diagnostisert epilepsi. Pasientene måtte ha uproserte partielle anfall eller bare

generaliserte tonisk-kloniske anfall. Pasientene ble randomisert til karbamazepin CR 400–1 200 mg/dag eller levetiracetam 1 000–3 000 mg/dag, og varigheten av behandlingen var på opptil 121 uker avhengig av responsen.

Seks måneder uten anfall ble oppnådd hos 73,0 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 72,8 % av pasientene som ble behandlet med karbamazepin CR. Den justerte absolutte forskjellen mellom behandlingene var 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mer enn halvparten av pasientene var uten anfall etter 12 måneder (56,6 % og 58,5 % av pasientene for henholdsvis levetiracetam og karbamazepin CR).

I en studie som gjenspeilet klinisk praksis kunne samtidig bruk av antiepileptika seponeres hos et begrenset antall pasienter som responderte på tilleggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 voksne pasienter).

Tilleggsbehandling ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 16 uker hos pasienter på 12 år eller eldre med idiopatisk generalisert epilepsi med myoklone anfall i ulike syndromer. De fleste av pasientene hadde juvenil myoklon epilepsi.

I denne studien ble levetiracetamdosen på 3 000 mg/dag fordelt på 2 doser.

Antall dager med myoklone anfall per uke ble redusert med minst 50 % hos 58,3 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 23,3 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 28,6 % av pasientene uten myoklone anfall i minst 6 måneder, og 21,0 % var uten myoklone anfall i minst 1 år.

Tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind placebokontrollert studie over 24 uker hos en pasientgruppe bestående av voksne, ungdom og et begrenset antall barn med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall i ulike syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absense-epilepsi, absense-epilepsi i barnealder, eller epilepsi med Grand Mal-anfall ved oppvåkning). I denne studien var dosen med levetiracetam 3 000 mg/dag for voksne og ungdom eller 60 mg/kg/dag for barn fordelt på 2 doser.

Hypptigheten av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer hos 72,2 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 45,2 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 47,4 % av pasientene uten tonisk-kloniske anfall i minst 6 måneder, og 31,5 % var uten tonisk-kloniske anfall i minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske profilen er basert på oral administrering. En enkelt dose av 1 500 mg levetiracetam fortynnet i 100 ml kompatibelt fortynningsmiddel og infundert intravenøst over 15 minutter er bioekvivalent med oral administrering av 1500 mg levetiracetam gitt som tre 500 mg tabletter.

Intravenøs administrering av doser på opptil 4 000 mg fortynnet i 100 ml 9 mg/ml natriumklorid infundert over 15 minutter og doser på opptil 2 500 mg fortynnet i 100 ml 9 mg/ml natriumklorid infundert over 5 minutter ble evaluert. Den farmakokinetiske profilen og sikkerhetsprofilen viste ingen sikkerhetsproblemer.

Levetiracetam er en lett oppløselig og permeabel forbindelse. Den farmakokinetiske profilen er lineær med liten variasjon hos det enkelte individ og mellom individer. Det vises ingen endringer i clearance etter gjentatt dosering. Den tidsuavhengige farmakokinetiske profilen for levetiracetam ble også bekreftet ved intravenøs infusjon av 1 500 mg i fire dager med dosering to ganger daglig.

Det er ikke holdepunkter for noen relevant kjønns-, rase- eller døgnvariasjon. Den farmakokinetiske profilen er sammenlignbar hos friske frivillige forsøkspersoner og hos pasienter med epilepsi.

Voksne og ungdom

Distribusjon

Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) observert hos 17 personer etter én enkelt intravenøs dose på 1 500 mg infundert over 15 minutter var $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (aritmetisk gjennomsnitt \pm standardavvik).

Det foreligger ikke data om fordeling til vev hos mennesker.

Verken levetiracetam eller hovedmetabolitten bindes signifikant til plasmaproteiner ($< 10\%$). Fordelingsvolumet for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en verdi som ligger nær det totale volumet av kroppsvæske.

Biotransformasjon

Levetiracetam metaboliseres ikke i uttalt grad hos mennesker. Den viktigste metabolsmeveien (24 % av dosen) er enzymatisk hydrolyse av acetamidgruppen. Dannelse av den primære metabolitten, ucb L057 er ikke avhengig av hepatiske cytokrom P450-isoformer. Hydrolyse av acetamidgruppen var målbar i en lang rekke vev, inkludert blodceller. Metabolitten ucb L057 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter ble også identifisert. Én ble dannet ved hydroksylering av pyrrolidonringen (1,6 % av dosen), den andre gjennom åpning av pyrrolidonringen (0,9 % av dosen). Andre uidentifiserte komponenter utgjorde kun 0,6 % av dosen.

In vivo ble det ikke påvist enantiomerisk omdannelse verken av levetiracetam eller den primære metabolitten.

In vitro er det vist at levetiracetam og dets primære metabolitt ikke hemmer de viktigste cytokrom P450-isoformene (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2) i human lever, glukuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoksidhydroksylaseaktivitet. Levetiracetam påvirker dessuten ikke *in vitro*-glukuronidering av valproinsyre.

Levetiracetam hadde liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1 i humane hepatocytter i kultur. Levetiracetam forårsaket en svak induksjon av CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro*-data og *in vivo*-data vedrørende interaksjoner med orale antikonseptiva, digoksin og warfarin tyder på at det ikke kan forventes noen signifikant enzyminduksjon *in vivo*. Interaksjon mellom Matever og andre legemidler er derfor ikke sannsynlig.

Eliminasjon

Halveringstiden for levetiracetam hos voksne er 7 ± 1 timer og påvirkes verken av dose, administrasjonsmåte eller gjentatt dosering. Totalclearance var gjennomsnittlig 0,96 ml/min/kg.

Utskillelse skjer primært via urin. Dette utgjør gjennomsnittlig 95 % av dosen (ca. 93 % av dosen ble utskilt innen 48 timer). Eliminering via fæces utgjør kun 0,3 % av dosen.

Kumulativ renal utskillelse av levetiracetam og dets primære metabolitt i løpet av de første 48 timene utgjør henholdsvis 66 % og 24 % av dosen.

Renal clearance av levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg, noe som tyder på at levetiracetam utskilles ved glomerulær filtrasjon og etterfølgende tubulær reabsorpsjon og at den primære metabolitten også skilles ut ved aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Eliminasjonen av levetiracetam er korrelert til kreatininclearance.

Eldre

Hos eldre øker halveringstiden med ca. 40 % (10-11 timer). Dette er relatert til nedsatt nyrefunksjon i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Tilsynelatende totalclearance av både levetiracetam og dets primære metabolitt er korrelert til kreatininclearance. Det anbefales derfor å justere den daglige vedlikeholdsdosen av Matever hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon basert på kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Hos voksne pasienter med anurisk terminal nyresykdom var halveringstiden mellom og innenfor dialyseperiodene henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer.

Den fraksjonelle elimineringen av levetiracetam var 51 % under et karakteristisk 4-timers dialyseforløp.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon var det ingen relevant endring i clearance av levetiracetam. Hos de fleste personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon var clearance av levetiracetam redusert med mer enn 50 % på grunn av samtidig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Barn (4-12 år)

Farmakokinetikken hos barn er ikke undersøkt etter intravenøs administrasjon. Basert på de farmakokinetiske egenskapene til levetiracetam, farmakokinetikken hos voksne etter intravenøs administrasjon og farmakokinetikken hos barn etter oral administrasjon, forventes det imidlertid at eksponeringen (AUC) overfor levetiracetam er identisk hos barn mellom 4 og 12 år etter intravenøs og oral administrasjon.

Etter inntak av én enkelt oral dose (20 mg/kg) til barn med epilepsi (6-12 år), var halveringstiden for levetiracetam 6,0 timer. Tilsynelatende clearance justert for kroppsvekt var ca. 30 % høyere enn hos voksne med epilepsi.

Etter gjentatt oral dosering (20-60 mg/kg/dag) til barn med epilepsi (4-12 år), ble levetiracetam raskt absorbert. Maksimale plasmakonsentrasjoner ble observert 0,5 til 1,0 timer etter dosering. Det ble sett at maksimal plasmakonsentrasjon og AUC økte lineært og proporsjonalt med dosen.

Eliminasjonshalveringstiden var ca. 5 timer. Tilsynelatende totalclearance var 1,1 ml/min/kg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensial.

Bivirkninger som ikke var observert i kliniske studier, men som er sett hos rotter og i mindre utstrekning hos mus ved eksponeringsnivåer som tilsvarer eksponeringsnivået hos mennesker og som var av mulig klinisk betydning, var leverendringer som tyder på en adaptiv respons, som vektøkning og centrilobulær hypertrofi, fettinfiltrasjon og forhøyede leverenzymmer i plasma.

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- eller hunnrotter ved doser på opptil 1 800 mg/kg/dag (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m² eller eksponering) hos foreldre eller F1-generasjonen.

To studier av embryoføtal utvikling ble utført hos rotter med doser på 400, 1 200 og 3 600 mg/kg/dag. Ved 3 600 mg/kg/dag ble det, i kun én av de to studiene, sett en lett reduksjon i fostervekt som var forbundet med en marginal økning i skjelettendringer / mindre anomalier. Det var ingen effekt på embryomortalitet og ingen økt insidens av misdannelser. NOAEL ("No Observed Adverse Effect Level") var 3600 mg/kg/dag for drektige hunnrotter (12 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²) og 1 200 mg/kg/dag for fostrene.

Fire studier av embryoføtal utvikling ble utført hos kanin med dosene 200, 600, 800, 1 200 og 1 800 mg/kg/dag. Ved dosenivået 1800 mg/kg/dag ble det induert en markert toksisitet hos mordyrene og en reduksjon i fostervekt som var forbundet med økt insidens av foster med kardiovaskulære-/skjelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag for mordyrene og 200 mg/kg/dag for fostrene (tilsvarende maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

En studie av peri- og postnatal utvikling ble utført hos rotter med levetiracetamdoser på 70, 350 og 1 800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1 800 mg/kg/dag for F0-hunnene og for overlevelse, vekst og utvikling for F1-avkommet opptil ablaktasjon (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

I neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunder ble det ikke sett bivirkninger i noen av standardendepunktene for utvikling og modning ved doser opptil 1 800 mg/kg/dag (6–17 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

Evaluerings av miljærisk (Environmental Risk Assessment, ERA)

Det er ikke sannsynlig at bruk av Matever i henhold til produktinformasjonen medfører uakseptabel påvirkning på miljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumacetat trihydrat
Iseddik
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Sett fra et mikrobiologisk synspunkt skal preparatet brukes umiddelbart etter fortynning. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsforhold før bruk. Dette er vanligvis ikke mer enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml hetteglass (type I) med brombutylpropp som er forseglet med en avrivbar aluminiumshette.
Hver eske inneholder 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Se Tabell 1 for anbefalt tilberedning og administrering av Mateverkonsentrat for å oppnå en total daglig dose på 500 mg, 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg fordelt på to doser.

Tabell 1. Tilberedning og administrering av Mateverkonsentrat

Dose	Uttrekksvolum	Volum, fortynningsmiddel	Infusjons-tid	Administrerings-hyppighet	Total daglig dose
250 mg	2,5 ml (et halvt 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	500 mg/dag
500 mg	5 ml (ett 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	1 000 mg/dag
1 000 mg	10 ml (to 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	2 000 mg/dag
1 500 mg	15 ml (tre 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	3 000 mg/dag

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt oppløsning skal kastes.

Mateverkonsentrat er fysisk kompatibel og kjemisk stabilt i minst 24 timer når det blandes med følgende fortynningsmidler og oppbevares i PVC-poser ved kontrollert romtemperatur på 15–25 °C. Fortynningsmidler:

- Natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske
- Ringer-laktat injeksjonsvæske
- Glukose 50 mg/ml injeksjonsvæske

Legemiddelmed partikler eller misfarging skal ikke brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/711/030

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03/10/2011

Dato for siste fornyelse: 29/06/2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

Tabletter, filmdrasjerte

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av PSUR for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- Risikohåndteringsplan (RMP)

Ikke relevant

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**Kartong med 20, 30, 50, 60, 100
multipakning som inneholder 200 (2 x 100) [INKLUDERT BLUE BOX]**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 250 mg filmdrasjerte tablett
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje-aluminiumlakk (E110). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 filmdrasjerte tablett
30 filmdrasjerte tablett
50 filmdrasjerte tablett
60 filmdrasjerte tablett
100 filmdrasjerte tablett
Multipakning: 200 (2 pakninger på 100) filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Matever 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Mellompakning med 100 tabletter for multipakning med 200 (2 x 100) tabletter [UTEN BLUE BOX]

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 250 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje-aluminiumlakk (E110). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmdrasjerte tabletter. Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/711/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Matever 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Aluminium/ PVC/PE/PVDC -blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 250 mg filmdrasjerte tablett
levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmathen S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**Kartong med 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120
multipakning som inneholder 200 (2 x 100) [INKLUDERT BLUE BOX]**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 500 mg filmdrasjerte tablett
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tablett
20 filmdrasjerte tablett
30 filmdrasjerte tablett
50 filmdrasjerte tablett
60 filmdrasjerte tablett
100 filmdrasjerte tablett
120 filmdrasjerte tablett
Multipakning: 200 (2 pakninger på 100) filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Matever 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Mellompakning med 100 tabletter for multipakning med 200 (2 x 100) tabletter [UTEN BLUE BOX]

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 500 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmdrasjerte tabletter. Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmathen S.A.

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/711/014

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Matever 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Aluminium/ PVC/PE/PVDC -blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 500 mg filmdrasjerte tablett
levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmathen S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**Kartong med 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120
multipakning som inneholder 200 (2 x 100) [INKLUDERT BLUE BOX]**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 750 mg filmdrasjerte tablett
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje-aluminiumlakk (E110). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 filmdrasjerte tablett
30 filmdrasjerte tablett
50 filmdrasjerte tablett
60 filmdrasjerte tablett
80 filmdrasjerte tablett
100 filmdrasjerte tablett
120 filmdrasjerte tablett
Multipakning: 200 (2 pakninger på 100) filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION IN BRAILLE

Matever 750 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Mellompakning med 100 tabletter for multipakning med 200(2 x 100)tabletter[UTEN BLUE BOX]

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 750 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje-aluminiumlakk (E110). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmdrasjerte tabletter. Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/711/022

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Matever 750 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTTET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTTET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Aluminium/ PVC/PE/PVDC -blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 750 mg filmdrasjerte tablett
levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmathen S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**Kartong med 10, 20, 30, 50, 60, 100
multipakning som inneholder 200 (2 x 100) [INKLUDERT BLUE BOX]**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 1000 mg filmdrasjerte tablett
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tablett
20 filmdrasjerte tablett
30 filmdrasjerte tablett
50 filmdrasjerte tablett
60 filmdrasjerte tablett
100 filmdrasjerte tablett
Multipakning: 200 (2 pakninger på 100) filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Matever 1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Mellompakning med 100 tabletter for multipakning med 200(2 x 100)tabletter[UTEN BLUE BOX]

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 1000 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmdrasjerte tabletter. Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/711/029

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Matever 1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Aluminium/ PVC/PE/PVDC -blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 1000 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmathen S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong med 10 hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Matever 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Ett hetteglass inneholder 500 mg/5 ml levetiracetam.
Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder iseddik, vann til injeksjonsvæsker, natriumacetattrihydrat, natriumklorid. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

500 mg/5 ml

10 hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Brukes umiddelbart etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Ingen spesielle forholdsregler for oppbevaring før rekonstituering. Etter fortynning infusjonsoppløsningen er stabil i 24 timer ved 2 °C - 8 °C (i kjøleskap).

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/711/030

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Matever 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Hetteglass med 5 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Matever 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
levetiracetam
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:
Brukes umiddelbart etter fortynning.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg/5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Matever 250 mg filmdrasjerte tabletter
Matever 500 mg filmdrasjerte tabletter
Matever 750 mg filmdrasjerte tabletter
Matever 1000 mg filmdrasjerte tabletter

levetiracetam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Matever er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Matever
3. Hvordan du bruker Matever
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Matever
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Matever er og hva det brukes mot

Levetiracetam er et legemiddel mot epilepsi (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsianfall).

Matever brukes:

- som eneste behandling hos voksne og ungdom fra og med 16 år som nylig har fått diagnosen epilepsi, for å behandle en spesiell form for epilepsi. Epilepsi er en tilstand der pasienten har gjentatte anfall. Levetiracetam brukes ved en epilepsiform der anfallene først bare påvirker den ene siden av hjernen, men som deretter kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen (partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering). Levetiracetam gis til deg av legen for å redusere antall anfall.
- i tillegg til andre legemidler mot epilepsi for å behandle:
 - partielle epileptiske anfall med eller uten generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra og med 1 måned
 - myoklone anfall (kortvarige, støtlignende rykninger i en muskel eller en muskelgruppe) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi
 - primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (store anfall, inkludert tap av bevissthet) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi (typen epilepsi som antas å være genetisk).

2. Hva du må vite før du bruker Matever

Bruk ikke Matever

- dersom du er allergisk overfor levetiracetam, pyrrolidonderivater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Matever

- Dersom du har nyreproblemer, følg legens instruksjoner. Han/hun kan avgjøre om dosen skal justeres.
- Kontakt lege dersom du merker at barnet ditt vokser saktere eller det skjer en uventet utvikling av puberteten.
- Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som Matever, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Kontakt lege dersom du får symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker.
- Dersom noen i familien din eller du selv har hatt uregelmessig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis du har en sykdom og/eller får en behandling som gjør deg utsatt for uregelmessige hjerteslag eller forstyrrelser i saltbalansen.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige eller varer lenger enn noen få dager:

- Unormale tanker, du er irriterabel eller reagerer mer aggressivt enn vanlig, eller hvis du eller din familie og venner merker viktige endringer i sinnsstemning eller atferd.
- Forverring av epilepsi
Anfallene dine kan i sjeldne tilfeller bli verre eller forekomme oftere, og da først og fremst i den første måneden etter oppstart av behandlingen eller etter økning av dosen. Kontakt lege så snart som mulig hvis du får noen av disse nye symptomene mens du bruker Matever.

Barn og ungdom

- Matever skal ikke brukes som eneste behandling (monoterapi) til barn og ungdom under 16 år.

Andre legemidler og Matever

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta ikke makrogol (en type avføringsmiddel) den siste timen før du skal ta levetiracetam eller den første timen etter at du har tatt levetiracetam, fordi dette kan føre til nedsatt effekt.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Levetiracetam kan brukes under graviditet kun hvis det anses som nødvendig etter nøye vurdering av lege.

Du skal ikke avslutte behandlingen uten å ha diskutert dette med lege.

En risiko for at det ufødte barnet ditt kan få medfødte misdannelser kan ikke utelukkes helter.

Amming anbefales ikke under behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Matever kan føre til søvnighet, og kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene verktøy eller maskiner. Dette er mer sannsynlig i begynnelsen av behandlingen eller etter økning av dosen. Du bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at evnen din til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

Matever inneholder laktose

Hvis legen har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte typer sukker, (f.eks. laktose), ta kontakte med legen din før du tar bruker dette legemidlet.

De andre styrkene av Matever tablett har ikke dette innholdsstoffet.

Matever 250mg, 750 mg tablett inneholder paraoransje (E110)

Fargestoffet paraoransje (E 110) kan gi allergiske reaksjoner.

De andre styrkene av Matever tablett har ikke dette innholdsstoffet

3. Hvordan du bruker Matever

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ta det antall tabletter som legen har forskrevet.

Matever må tas to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden, til omtrent samme tid hver dag.

Tilleggsbehandling og monoterapi (Matever som eneste behandling) (fra og med 16 år)

- **Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer:**
Anbefalt dose: mellom 1 000 mg og 3 000 mg daglig.
Når du begynner å bruke Matever, vil legen først forskrive en **lavere dose** i 2 uker før du får den laveste daglige dosen.
Eksempel: Hvis den daglige dosen er tenkt å være 1 000 mg, er den lave startdosen 1 tablett på 250 mg om morgenen og 1 tablett på 250 mg om kvelden, og dosen økes gradvis til den blir 1 000 mg daglig etter 2 uker.
- **Ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mindre:**
Legen vil forskrive den legemiddelformen av Matever som egner seg best ut fra vekt og dose.
- **Dose til spedbarn (1 måned til 23 måneder) og barn (2 til 11 år) som veier mindre enn 50 kg:**
Legen vil forskrive den legemiddelformen av Matever som egner seg best ut fra alder, vekt og dose.

Levetiracetam 100 mg/ml mikstur er legemiddelformen som egner seg best til spedbarn og barn under 6 år og til barn og ungdom (6 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg og når den nøyaktige dosen ikke kan gis med tabletter.

Hvordan du tar Matever

Matevertablettene svelges med tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta Matever med eller uten mat. Etter svelging vil du kanskje kjenne en bitter smak av levetiracetam.

Behandlingens varighet

- Matever er beregnet til kronisk behandling. Du bør fortsette behandlingen med Mateverså lenge legen har sagt.
- Ikke avbryt behandlingen uten legens anbefaling, fordi dette kan føre til flere anfall.

Dersom du tar for mye av Matever

Bivirkninger av en overdose med Matever kan være søvnighet, uro, aggresjon, nedsatt årvåkenhet, hemming av pusten og koma.

Kontakt legen hvis du har tatt flere tabletter enn du skulle. Legen vil da bestemme den best mulige behandlingen av overdosering.

Dersom du har glemt å ta Matever

Kontakt legen hvis du har glemt én eller flere doser.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Matever

Behandlingen med Matever avsluttes ved at dosen trappes gradvis ned for å unngå en økning av anfall. Hvis legen bestemmer at behandlingen med Matever skal avsluttes, vil han/hun instruere deg i hvordan du gradvis trapper ned behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt dersom du opplever:

- svekkelse, føler deg ør eller svimmel eller har problemer med å puste, fordi dette kan være tegn på en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaksjon
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg (Quinckes ødem)
- influensalignende symptomer og utslett i ansiktet, etterfulgt av utbredt utslett med feber, økte nivåer av leverenzym sett i blodprøver og økt mengde av en type hvite blodceller (eosinofili) og forstørrede lymfeknuter (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))
- symptomer som lite urinivolum, tretthet, kvalme, oppkast, forvirring og hevelser i bein, ankler eller føtter, fordi dette kan være tegn på plutselig nedsatt nyrefunksjon
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*)
- utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnsons syndrom*)
- en mer alvorlig form for utslett som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- tegn på alvorlige mentale forandringer eller hvis noen rundt deg legger merke til tegn på forvirring, søvnighet, hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), unormal atferd eller andre tegn på nevrologiske forstyrrelser, inkludert ufrivillige eller ukontrollerte muskelbevegelser. Dette kan være symptomer på encefalopati.

Bivirkningene som oftest er rapportert er forkjølelse, søvnighet, hodepine, utmattelse og svimmelhet. I begynnelsen av behandlingen eller ved økning av dosen kan bivirkninger som søvnighet, tretthet og svimmelhet være vanligere. Disse bivirkningene vil imidlertid avta over tid.

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- forkjølelse
- søvnighet, hodepine

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

- anoreksi (manglende matlyst)
- depresjon, fiendtlighet eller aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet eller irritabilitet
- krampe, balanseforstyrrelser (forstyrrelser i likevektsansen), svimmelhet (følelse av ustøhet), mangel på energi og entusiasme (letargi), ufrivillig skjelving
- svimmelhet (følelse av at "det går rundt")
- hoste
- buksmerter, diaré, fordøyelsesplager (dyspepsi), oppkast, kvalme
- utslett
- kraftløshet/utmattelse (tretthet)

Mindre vanlige: forekommer hos opptil 1 av 100 personer

- nedsatt antall blodplater, nedsatt antall hvite blodceller
- vekttap, vektøkning
- selvmordsforsøk og selvmordstanker, mental ubalanse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirring, panikkanfall, følelsesmessig ustabilitet/humørsvingninger, uro
- hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), nedsatt koordinasjon av bevegelser, kribling (parestesi), problemer med å holde på oppmerksomheten (konsentrasjonssvikt)
- dobbeltsyn, uklart syn
- økte/unormale verdier i leverfunksjonstester
- håravfall, eksem, kløe
- muskelsvakhet, muskelsmerter

- skade

Sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 1000 personer

- infeksjon
- nedsatt antall av alle typer blodceller
- alvorlige allergiske reaksjoner (DRESS: en anafylaktisk reaksjon, det vil si en alvorlig og viktig allergisk reaksjon. Quinckes ødem: hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg)
- nedsatt mengde natrium i blodet
- selvmord, personlighetsforstyrrelser (atferdsproblemer), unormal tankegang (langsom tankegang, konsentrasjonsvansker)
- akutt forvirring (delirium)
- hjernesykdom (encefalopati). Se underavsnittet “Kontakt lege umiddelbart” for en detaljert beskrivelse av symptomer
- anfall kan bli verre eller forekomme oftere
- ukontrollerte muskelpasmer som påvirker hodet, kroppen, armer og bein, problemer med å kontrollere bevegelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- endring i hjerterytmen (elektrokardiogram)
- betennelse i bukspyttkjertelen
- leversvikt, leverbetennelse (hepatitt)
- plutselig svekkelse av nyrefunksjonen
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*), utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnsons syndrom*) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- rabdomyolyse (nedbryting av muskelvev) og økt mengde kreatinfosfokinase i blodet. Forekomsten er betydelig høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter
- halting eller vanskeligheter med å gå
- kombinasjon av feber, muskelstivhet, ustabil blodtrykk og hjerterytme, forvirring, lavt bevissthetsnivå (kan være tegn på en tilstand kalt *malignt nevroleptikasyndrom*). Forekomsten er signifikant høyere hos japanske pasienter sammenlignet med ikke-japanske pasienter.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger, som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Matever

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteret etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Matever

Virkestoff er levetiracetam.

En tablett Matever 250mg inneholder 250 mg levetiracetam.

En tablett Matever 500mg inneholder 500 mg levetiracetam.

En tablett Matever 750mg inneholder 750 mg levetiracetam.

En tablett Matever 1000mg inneholder 1000 mg levetiracetam.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: kalsiumhydrogenfosfatdihydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon (type A), hydroksypropylcellulose (L)

250 mg:

Filmbrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), talkum, propylenglykol (E1520), indigokarminaluminiumlakk (E 132), , fargestoffer*.

500 mg:

Filmbrasjering: hydroksypropylcellulose (E463), hypromellose (E464), propylenglykol (E1520), , sorbinsyre(E200), sorbitanmonooleat(E494), titandioksid (E171), vanillin, fargestoffer*.

750 mg:

Filmbrasjering: hypromellose (E464), , rødtjernoksid (E172), makrogol /PEG 4000, titandioksid (E171), fargestoffer*.

1000 mg:

Filmbrasjering: hypromellose (E464), laktosemonohydrat, makrogol /PEG 4000, titandioksid (E171).

* Fargestoffene er:

250mg tablett: indigokarminaluminiumlakk (E 132), paraoransje-aluminiumlakk (E 110), kinolingult (E104)

500mg tablett: kinolingult (E104)

750mg tablett: indigokarminaluminiumlakk (E 132), paraoransje-aluminiumlakk (E 110)

1000 mg tabletter: (ingen ekstra fargestoffer).

Hvordan Matever ser ut og innholdet i pakningen

Matever 250 mg: De filmbrasjerte tablettene er blå, avlange, bikonvekse.

Matever 500mg: De filmbrasjerte tablettene er gule, avlange, bikonvekse.

Matever 750mg: De filmbrasjerte tablettene er rosa, avlange, bikonvekse.

Matever 1000mg: De filmbrasjerte tablettene er hvite, avlange, bikonvekse.

Hvit ugjennomsiktig PVC/PE/PVDC-aluminiumsfoliepakninger i pappesker.

Matever tabletter er pakket i blisterpakninger som leveres i esker som inneholder:

- 250 mg: Eskene inneholder 20, 30, 50, 60, 100 og multipakning med 200 (2 pakninger på 100) filmbrasjerte tabletter.
- 500 mg: Eskene inneholder 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 og multipakning med 200 (2 pakninger på 100) filmbrasjerte tabletter.
- 750 mg: Eskene inneholder 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 og multipakning med 200 (2 pakninger på 100) filmbrasjerte tabletter.
- 1000 mg: Eskene inneholder 10, 20, 30, 50, 60, 100 og multipakning med 200 (2 pakninger på 100) filmbrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion Str.
15351 Pallini, Attiki
Greece

eller

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti (Estonia)

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Pharmathen S.A.

Lietuva

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.
Tel: +354 522 2900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Ailon Pharma Oy
Puh/Tel: +358 407024992

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Matever 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning levetiracetam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Matever er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Matever
3. Hvordan Matever blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Matever
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Matever er og hva det brukes mot

Levetiracetam er et legemiddel mot epilepsi (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsianfall).

Matever brukes:

- som eneste behandling hos voksne og ungdom fra og med 16 år som nylig har fått diagnosen epilepsi, for å behandle en spesiell form for epilepsi. Epilepsi er en tilstand der pasienten har gjentatte anfall. Levetiracetam brukes ved en epilepsiform der anfallene først bare påvirker den ene siden av hjernen, men som deretter kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen (partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering). Levetiracetam gis til deg av legen for å redusere antall anfall.
- i tillegg til andre legemidler mot epilepsi for å behandle:
 - partielle anfall med eller uten generalisering hos voksne og ungdom fra og med 4 år
 - myoklone anfall (kortvarige, støtlignende rykninger i en muskel eller en muskelgruppe) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi
 - primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (store anfall, inkludert tap av bevissthet) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi (typen epilepsi som antas å være genetisk).

Mateverkonsentrat er et alternativ for pasienter når det for en periode ikke er mulig å bruke tablett eller mikstur.

2. Hva du må vite før du får Matever

Bruk ikke Matever

- dersom du er allergisk overfor levetiracetam, pyrrolidonderivater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du får Matever

- Dersom du har nyreproblemer, følg legens instruksjoner. Han/hun kan avgjøre om dosen skal justeres.
- Kontakt lege dersom du merker at barnet ditt vokser saktere eller det skjer en uventet utvikling av puberteten.
- Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som Matever, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Kontakt lege dersom du får symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker.
- Dersom noen i familien din eller du selv har hatt uregelmessig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis du har en sykdom og/eller får en behandling som gjør deg utsatt for uregelmessige hjerteslag eller forstyrrelser i saltbalansen.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige eller varer lenger enn noen få dager:

- Unormale tanker, du er irriterabel eller reagerer mer aggressivt enn vanlig, eller hvis du eller din familie og venner merker viktige endringer i sinnsstemning eller atferd.
- Forverring av epilepsi
Anfallene dine kan i sjeldne tilfeller bli verre eller forekomme oftere, og da først og fremst i den første måneden etter oppstart av behandlingen eller etter økning av dosen. Kontakt lege så snart som mulig hvis du får noen av disse nye symptomene mens du bruker Matever.

Barn og ungdom

- Matever skal ikke brukes som eneste behandling (monoterapi) til barn og ungdom under 16 år.

Andre legemidler og Matever

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta ikke makrogol (en type avføringsmiddel) den siste timen før du skal ta levetiracetam eller den første timen etter at du har tatt levetiracetam, fordi dette kan føre til nedsatt effekt.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Levetiracetam kan brukes under graviditet kun hvis det anses som nødvendig etter nøye vurdering av lege.

Du skal ikke avslutte behandlingen uten å ha diskutert dette med lege.

En risiko for at det ufødte barnet ditt kan få medfødte misdannelser kan ikke utelukkes helter.

Amming anbefales ikke under behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Matever kan føre til søvnighet, og kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene verktøy eller maskiner. Dette er mer sannsynlig i begynnelsen av behandlingen eller etter økning av dosen. Du bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at evnen din til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

Matever inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 57.21 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver maksimal enkeltdose. Dette tilsvarer 2.86 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan Matever blir gitt

Matever vil bli gitt som en intravenøs infusjon (drypp i en blodåre) av en lege eller sykepleier.

Matever må gis to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden, til omtrent samme tid hver dag.

Infusjonsvæske er et alternativ til tabletter og mikstur. Du kan bytte fra filmdrasjerte tabletter eller fra mikstur til infusjonsvæske, eller omvendt, uten at dosen justeres. Din totale daglige dose og hvor ofte den gis, endres ikke.

Tilleggsbehandling og monoterapi (Matever som eneste behandling) (fra og med 16 år)

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer:

Anbefalt dose: mellom 1 000 mg og 3 000 mg daglig.

Når du begynner å bruke Matever, vil legen først forskrive en **lavere dose** i 2 uker før du får den laveste daglige dosen.

Dose til barn (4 til 11 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg:

Anbefalt dose: mellom 20 mg per kg kroppsvekt og 60 mg per kg kroppsvekt daglig.

Hvordan Matever gis

Matever er til intravenøs bruk (gis direkte i en blodåre). Den anbefalte dosen skal fortynnes i minst 100 ml forlikelig fortynningsmiddel og gis som en infusjon (drypp) i løpet av 15 minutter.

For leger og sykepleiere finnes det en mer detaljert instruksjon for riktig bruk av Matever i punkt 6.

Behandlingens varighet:

- Det finnes ingen informasjon om bruk av levetiracetam intravenøst i perioder på mer enn 4 dager.

Dersom du avbryter behandling med Matever

Som for andre legemidler mot epilepsi skal behandlingen med Matever avsluttes ved at dosen trappes gradvis ned for å unngå en økning av anfall. Hvis legen bestemmer at behandlingen med Matever skal avsluttes, vil han/hun instruere deg i hvordan du gradvis trapper ned behandlingen med Matever.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt dersom du opplever:

- svekkelse, føler deg ør eller svimmel eller har problemer med å puste, fordi dette kan være tegn på en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaksjon
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg (Quinckes ødem)
- influensalignende symptomer og utslett i ansiktet, etterfulgt av utbredt utslett med feber, økte nivåer av leverenzymene sett i blodprøver og økt mengde av en type hvite blodceller (eosinofili) og forstørrede lymfeknuter (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))
- symptomer som lite urinvolum, tretthet, kvalme, oppkast, forvirring og hevelser i bein, ankler eller føtter, fordi dette kan være tegn på plutselig nedsatt nyrefunksjon
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*)
- utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnsons syndrom*)
- en mer alvorlig form for utslett som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- tegn på alvorlige mentale forandringer eller hvis noen rundt deg legger merke til tegn på forvirring, søvnighet, hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), unormal atferd eller andre tegn på nevrologiske forstyrrelser, inkludert ufrivillige eller ukontrollerte muskelbevegelser. Dette kan være symptomer på encefalopati.

Bivirkningene som oftest er rapportert er forkjølelse, søvnighet, hodepine, utmattelse og svimmelhet. I

begynnelsen av behandlingen eller ved økning av dosen kan bivirkninger som søvnighet, tretthet og svimmelhet være vanligere. Disse bivirkningene vil imidlertid avta over tid.

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- forkjølelse
- søvnighet, hodepine

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

- anoreksi (manglende matlyst)
- depresjon, fiendtlighet eller aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet eller irritabilitet
- krampe, balanseforstyrrelser (forstyrrelser i likevektsansen), svimmelhet (følelse av ustøhet), mangel på energi og entusiasme (letargi), ufrivillig skjelving
- svimmelhet (følelse av at ”det går rundt”)
- hoste buksmerter, diaré, fordøyelsesplager (dyspepsi), oppkast, kvalme
- utslett
- kraftløshet/utmattelse (tretthet)

Mindre vanlige: forekommer hos opptil 1 av 100 personer

- nedsatt antall blodplater, nedsatt antall hvite blodceller
- vekttap, vektøkning
- selvmordsforsøk og selvmordstanker, mental ubalanse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirring, panikkanfall, følelsesmessig ustabilitet/humørsvingninger, uro
- hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), nedsatt koordinasjon av bevegelser, kribling (parestesi), problemer med å holde på oppmerksomheten (konsentrasjonssvikt)
- dobbeltsyn, uklart syn
- økte/unormale verdier i leverfunksjonstester
- håravfall, eksem, kløe
- muskelsvakhet, muskelsmerter
- skade

Sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 1 000 personer

- infeksjon
- nedsatt antall av alle typer blodceller
- alvorlige allergiske reaksjoner (DRESS : en anafylaktisk reaksjon, det vil si en alvorlig og viktig allergisk reaksjon. Quinckes ødem: hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg)
- nedsatt mengde natrium i blodet
- selvmord, personlighetsforstyrrelser (atferdsproblemer), unormal tankegang (langsom tankegang, konsentrasjonsvansker)
- akutt forvirring (delirium)
- hjernesykdom (encefalopati). Se underavsnittet “Kontakt lege umiddelbart” for en detaljert beskrivelse av symptomer
- anfall kan bli verre eller forekomme oftere
- ukontrollerte muskelspasmer som påvirker hodet, kroppen, armer og bein, problemer med å kontrollere bevegelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- endring i hjerterytmen (elektrokardiogram)
- betennelse i bukspyttkjertelen
- leversvikt, leverbetennelse (hepatitt)
- plutselig svekkelse av nyrefunksjonen
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*), utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnsons syndrom*) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- rbdomyolyse (nedbryting av muskelvev) og økt mengde kreatinfosfokinase i blodet. Forekomsten er betydelig høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter

- halting eller vanskeligheter med å gå
- kombinasjon av feber, muskelstivhet, ustabil blodtrykk og hjerterytme, forvirring, lavt bevissthetsnivå (kan være tegn på en tilstand kalt *malignt nevroleptikasyndrom*). Forekomsten er signifikant høyere hos japanske pasienter sammenlignet med ikke-japanske pasienter.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger, som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Matever

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hetteglasset etter ”EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Matever

Virkestoff er levetiracetam. Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg levetiracetam.

Andre innholdsstoffer er: natriumacetattrihydrat, iseddik, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Matever ser ut og innholdet i pakningen

Mateverkonsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (Mateverkonsentrat) er en klar, fargeløs, steril væske.

Hetteglass med 5 ml Mateverkonsentrat er pakket i en eske med 10 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

България

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.

Tel: +420 220 400 391

Magyarország

Onkogen Kft.

Tel.: +36 70 310 1163

Danmark

Orion Pharma A/S

Tlf: +45 49 12 66 00

Malta

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Nederland

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for riktig bruk av Matever finnes i pkt. 3.

Ett hetteglass med Mateverkonsentrat inneholder 500 mg levetiracetam (5 ml konsentrat med 100 mg/ml). Se Tabell 1 for anbefalt tilberedning og administrering av Mateverkonsentrat for å oppnå en total daglig dose på 500 mg, 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg fordelt på to doser.

Tabell 1. Tilberedning og administrering av Mateverkonsentrat

Dose	Uttrekksvolum	Volum, fortynningsmiddel	Infusjons-tid	Administrerings-hyppighet	Total daglig dose
250 mg	2,5 ml (et halvt 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	500 mg/dag
500 mg	5 ml (ett 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	1 000 mg/dag
1 000 mg	10 ml (to 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	2 000 mg/dag
1 500 mg	15 ml (tre 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	3 000 mg/dag

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt oppløsning skal kastes.

Holdbarhet etter fortynning: Av mikrobiologiske årsaker skal preparatet brukes umiddelbart etter fortynning. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering. Dette er vanligvis ikke mer enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Mateverkonsentrat er fysisk kompatibelt og kjemisk stabilt i minst 24 timer når det blandes med følgende fortynningsmidler og oppbevares i PVC-poser ved kontrollert romtemperatur på 15–25 °C.

Fortynningsmidler:

- Natriumklorid 9 mg/ml injeksjonsvæske
- Ringer-laktat injeksjonsvæske
- Glukose 50 mg/ml injeksjonsvæske