

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 250 mg comprimate filmate
Matever 500 mg comprimate filmate
Matever 750 mg comprimate filmate
Matever 1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Matever 250 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 250 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține galben amurg FCF (E110).

Matever 500 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 500 mg.

Matever 750 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 750 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține galben amurg FCF (E110) 0.08 mg .

Matever 1000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 1000 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 3.8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Matever 250 mg comprimate filmate

comprimate filmate, de formă alungită, biconvexe, de culoare albastră.

Matever 500 mg comprimate filmate

comprimate filmate, de formă alungită, biconvexe, de culoare galbenă.

Matever 750 mg comprimate filmate

comprimate filmate, de formă alungită, biconvexe, de culoare roz.

Matever 1000 mg comprimate filmate

comprimate filmate, de formă alungită, biconvexe, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Matever este indicat ca monoterapie în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți și adolescenți cu epilepsie nou diagnosticată, începând cu vârsta de 16 ani.

Matever este indicat ca terapie adjuvantă

- în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici adulți, adolescenți, copii și sugari începând cu vârsta de 1 lună.
- în tratamentul crizelor convulsive mioclonice la pacienți cu Epilepsie Mioclonică Juvenilă, adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.
- în tratamentul crizelor convulsive tonico-clonice primar generalizate, la pacienți cu Epilepsie Generalizată Idiopatică, adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Crize convulsive parțiale

Doza recomandată pentru monoterapie (începând cu vârsta de 16 ani) și cea pentru terapie adăugată este aceeași, precum este indicat mai jos.

Toate indicațiile

Adulți (≥ 18 ani) și adolescenți (12-17 ani), cu greutate de 50 kg sau peste

Doza terapeutică inițială este de 500 mg de două ori pe zi. Cu această doză se poate începe tratamentul din prima zi. Cu toate acestea, se poate administra o doză inițială mai mică, de 250 mg de două ori pe zi, pe baza unei evaluări efectuate de către medic a efectelor de reducere a frecvenței crizelor convulsive, comparativ cu potențialele reacții adverse. Doza poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi după două săptămâni.

În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, doza zilnică poate fi crescută până la 1 500 mg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată prin creștere sau scădere cu 250 mg sau 500 mg de două ori pe zi, la fiecare două până la patru săptămâni.

Adolescenți (12-17 ani) cu greutate sub 50 kg și copii începând cu vârsta de o lună

Medicul trebuie să prescrie cea mai adecvată formă farmaceutică, formă de prezentare și concentrație, în funcție de vârstă, de greutate și doză. Vedeți secțiunea *Copii și adolescenți* pentru ajustări ale dozelor în funcție de greutate.

Întreruperea tratamentului

Dacă levetiracetam trebuie întrerupt se recomandă întreruperea sa treptată (de exemplu la adulți și adolescenți cu greutate mai mare de 50 de kg: scăderi de 500 mg de două ori pe zi la două până la patru săptămâni; la sugari mai mari de 6 luni, copii și adolescenți cu greutate mai mică de 50 kg: scăderea dozei nu trebuie să depășească 10 mg/kg de două ori pe zi la două săptămâni; la sugari (mai

mici de 6 luni); diminuarea dozei nu trebuie să depășească 7 mg/kg de două ori pe zi la două săptămâni).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (peste 65 ani)

La pacienții vârstnici cu disfuncție renală se recomandă ajustarea dozei (vezi, mai jos, „Insuficiență renală”).

Insuficiență renală

Doza zilnică trebuie individualizată în raport cu funcția renală.

Pentru pacienții adulți se ia în considerare următorul tabel și se ajustează doza după cum este indicat. Pentru utilizarea acestui tabel de doze, este necesară determinarea clearance-ului creatininei (CL_{cr}) exprimat în ml/min. Acesta poate fi estimat la adulți și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste, pornind de la concentrația creatininei plasmatică (mg/dl), după următoarea formulă:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vârsta (ani)}] \times \text{greutatea (kg)}}{72 \times \text{creatinina plasmatică (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ pentru femei})$$

Apoi CL_{cr} este ajustat în funcție de suprafața corporală (SC) după cum urmează:

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

Ajustarea dozei la pacienți adulți și adolescenți cu greutate de peste 50 kg, cu insuficiență renală:

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și 1.73 m ²)	Doze și frecvență
Normal	≥ 80	500 până la 1 500 mg de două ori pe zi
Ușoară	50-79	500 până la 1 000 mg de două ori pe zi
Moderată	30-49	250 până la 750 mg de două ori pe zi
Severă	< 30	250 până la 500 mg de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal dializați ⁽¹⁾	-	500 până la 1 000 mg o dată pe zi ⁽²⁾

⁽¹⁾ În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 750 mg.

⁽²⁾ După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 250 mg până la 500 mg.

La copii cu insuficiență renală, dozele de levetiracetam trebuie ajustate pe baza funcției renale deoarece eliminarea acestuia este dependentă de funcția renală. Această recomandare se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la adulți cu insuficiență renală.

Pentru adolescenți tineri, copii și sugari, CL_{cr} în ml/min și 1,73 m² poate fi evaluat din determinarea creatininemiei (mg/dl), utilizând următoarea formulă (formulă Schwartz):

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

ks = 0,45 la sugari până la 1 an; ks = 0,55 pentru copii cu vârsta sub 13 ani și adolescenți de sex feminin; ks = 0,7 pentru adolescenții de sex masculin.

Ajustarea dozei la pacienții sugari, copiii și adolescenți cu greutate mai mică de 50 kg, cu insuficiență renală:

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și 1,73m ²)	Doze și frecvență ⁽¹⁾	
		Sugari cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 6 luni	Sugari și copiii mici cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 luni, copiii și adolescenți cu greutatea sub 50 kg
Normal	≥ 80	7 până la 21 mg/kg (0,07 până la 0,21 ml/kg) de două ori pe zi	10 până la 30 mg/kg (0,10 până la 0,30 ml/kg) de două ori pe zi
Ușoară	50-79	7 până la 14 mg/kg (0,07 până la 0,14 ml/kg) de două ori pe zi	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) de două ori pe zi
Moderată	30-49	3,5 până la 10,5 mg/kg (0,035 până la 0,105 ml/kg) de două ori pe zi	5 până la 15 mg/kg (0,05 până la 0,15 ml/kg) de două ori pe zi
Severă	< 30	3,5 până la 7 mg/kg (0,035 până la 0,07 ml/kg) de două ori pe zi	5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg) de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal dializați	--	7 până la 14 mg/kg (0,07 până la 0,14 ml/kg) o dată pe zi ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) o dată pe zi ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Levetiracetam soluție orală trebuie utilizat în cazul dozelor sub 250 mg, pentru doze care nu sunt multipli de 250 mg atunci când nu se poate atinge doza recomandată administrând mai multe comprimate și în cazul pacienților ce nu pot înghiți comprimatele filmate.

⁽²⁾ În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

⁽³⁾ În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽⁴⁾ După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 3,5 până la 7 mg/kg (0,035 până la 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, clearance-ul creatininei poate subestima insuficiența renală. De aceea, se recomandă o scădere cu 50% a dozei zilnice de întreținere atunci când clearance-ul creatininei este < 60 ml/min și 1,73 m².

Copii și adolescenți

Medicul trebuie să prescrie cea mai adecvată formă farmaceutică, formă de prezentare și concentrația cea mai adecvată în funcție de vârstă, de greutate și doză.

Comprimatul filmat nu este adecvat pentru utilizare la sugari și copiii cu vârsta sub 6 ani. O soluție orală este forma farmaceutică adecvată pentru sugari. În plus, comprimatele filmate nu sunt adecvate pentru începerea tratamentului la copii cu greutatea mai mică de 25 kg, pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele filmate sau pentru administrarea dozelor sub 250 mg. În toate cazurile enumerate mai sus trebuie utilizat o soluție orală.

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea Matever în monoterapie la copiii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani nu au fost încă stabilite.

Nu există date disponibile.

Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 16 și 17 ani) cu greutatea de 50 kg sau peste, cu crize convulsive parțiale cu sau fără generalizare secundară, cu epilepsie nou diagnosticată.

*Vă rugăm să consultați punctul de mai sus referitor la **Adulți** (≥ 18 ani) și **adolescenți** (între 12 și 17 ani) cu greutatea de 50 kg sau peste.*

Terapie adjuvantă la sugari cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni, copii mici (12-23 luni), copii (2 până la 11 ani) și adolescenți (12 până la 17 ani) cu greutate sub 50 kg

O soluție orală este forma farmaceutică adecvată pentru utilizare la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani.

Pentru copii cu vârsta de 6 ani și mai mare, Matever soluție orală trebuie utilizată pentru doze mai mici de 250 mg, pentru doze care nu sunt multipli de 250 mg atunci când doza recomandată nu poate fi atinsă luând mai multe comprimate și în cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele filmate.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru toate indicațiile. Doza de inițiere pentru un copil cu greutatea de 25 de kg trebuie să fie 250 mg de două ori pe zi, cu o doză maximă de 750 mg de două ori pe zi.

Doza recomandată la copii și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste este identică cu cea recomandată la adulți, pentru toate indicațiile.

Vă rugăm să consultați punctul de mai sus referitor la **Adulți** (≥ 18 ani) și **adolescenți** (între 12 și 17 ani), cu greutatea de 50 kg sau peste pentru toate indicațiile.

Tratament adjuvant la sugari cu vârsta cuprinsă între o lună și 6 luni

Soluția orală este forma farmaceutică adecvată la sugari.

Mod de administrare

Comprimatele filmate trebuie administrate pe cale orală, înghițite cu o cantitate suficientă de lichid, și pot fi administrate cu sau fără alimente. După administrarea orală este posibil să se simtă gustul amar al levetiracetamului. Doza zilnică este administrată în două prize egale.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați de pirolidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

Administrarea levetiracetam la pacienții cu insuficiență renală poate necesita ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă evaluarea funcției renale înainte de alegerea dozei (vezi pct. 4.2).

Afectiune renală acută

Utilizarea levetiracetamului a fost foarte rar asociată cu o afecțiune renală acută, cu un timp până la debut variind de la câteva zile la câteva luni.

Hemoleucogramă

În general, la începutul tratamentului, au fost descrise cazuri rare de scădere a numărului de celule sanguine (neutropenie, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie și pancitopenie) în asociere cu administrarea levetiracetamului. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei completela pacienții care prezintă slăbiciune importantă, febră cu valori mari, infecții recurente sau tulburări de coagulare (vezi pct. 4.8).

Suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice (inclusiv levetiracetam) s-au raportat cazuri de suicid, tentativă de suicid, ideatie suicidară și comportament suicidar. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de depresie și/sau ideatie suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de depresie și/sau ideatie suicidară și comportament suicidar.

Comportamente anormale și agresive

Levetiracetamul poate provoca simptome psihotice și anomalii comportamentale, inclusiv iritabilitate și agresivitate. Pacienții tratați cu levetiracetam trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor psihiatrice care sugerează schimbări importante de dispoziție și/sau personalitate. Dacă sunt observate astfel de comportamente, trebuie luată în considerare adaptarea tratamentului sau oprirea treptată. Dacă se ia în considerare oprirea administrării, vă rugăm să consultați pct. 4.2.

Agravarea crizelor convulsive epileptice

La fel ca în cazul altor tipuri de medicamente antiepileptice, levetiracetamul poate exacerba rar frecvența sau severitatea crizelor convulsive. Acest efect paradoxal a fost raportat cel mai frecvent în prima lună după inițierea sau creșterea dozei de levetiracetam și a fost reversibil la întreruperea administrării medicamentului sau scăderea dozei. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului în caz de agravare a epilepsiei.

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

S-au observat cazuri rare de prelungire a intervalului QT pe ECG în timpul supravegherii după punerea pe piață. Levetiracetamul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu intervalul QTc prelungit, la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care afectează intervalul QTc, la pacienții cu tulburări electrolitice sau afecțiuni cardiace preexistente semnificative.

Copii și adolescenți

Comprimatul filmat nu este adecvat utilizării la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani.

Datele disponibile la copii nu sugerează o influență a levetiracetamului asupra creșterii și pubertății. Totuși, rămân necunoscute efectele pe termen lung ale tratamentului cu levetiracetam la copii asupra procesului de învățare, inteligenței, creșterii, funcțiilor endocrine, pubertății și potențialului fertil.

Excipienți

Matever 250 mg, 750 mg conține agentul colorant E110, care poate provoca reacții adverse. Matever 1000 mg comprimate filmate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente antiepileptice

Datele din studiile clinice desfășurate înainte de punerea pe piață, efectuate la adulți, indică faptul că levetiracetam nu influențează concentrațiile serice ale altor medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, lamotrigină, gabapentină și primidonă) și că aceste medicamente antiepileptice nu influențează farmacocinetica levetiracetam.

În concordanță cu datele obținute la pacienții adulți, nici în cazul copiilor și adolescenților la care s-a administrat levetiracetam în doze de până la 60 mg/kg zilnic, nu au existat dovezi de interacțiuni medicamentoase semnificative clinic.

O evaluare retrospectivă a interacțiunilor farmacocinetice la copii și adolescenți (4-17 ani) cu epilepsie a confirmat că tratamentul adjuvant cu levetiracetam administrat oral nu a influențat concentrația plasmatică la starea de echilibru a carbamazepinei și valproatului administrate concomitent. Datele existente sugerează totuși că în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare enzimatic cresc clearance-ul levetiracetamului cu 20%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Probenecid

Probenecid (500 mg de patru ori pe zi), un agent blocant al secreției tubulare renale, inhibă clearance-ul renal al metabolitului principal, dar nu și al levetiracetamului. Totuși, concentrația plasmatică a acestui metabolit rămâne scăzută.

Metotrexat

S-a raportat că administrarea concomitentă de levetiracetam și metotrexat diminuează clearance-ul metotrexatului, având ca rezultat o concentrație sanguină crescută/prelungită a metotrexatului până la valori potențial toxice. Concentrațiile sanguine ale metotrexatului și levetiracetamului trebuie să fie monitorizate atent la pacienții tratați concomitent cu cele două medicamente.

Contraceptive orale și alte interacțiuni farmacocinetice

O doză zilnică de 1 000 mg levetiracetam nu a influențat farmacocinetica contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel); parametrii endocrini (hormonul luteinizant și progesteronul) nu au fost modificați. O doză zilnică de 2 000 mg levetiracetam nu a modificat farmacocinetica digoxinei și warfarinei; timpul de protrombină nu a fost modificat. Administrarea concomitentă cu digoxină, contraceptive orale și warfarină nu a influențat farmacocinetica levetiracetamului.

Laxative

Au existat raportări izolate despre diminuarea eficacității levetiracetamului atunci când laxativul osmotic macrogol a fost administrat concomitent cu levetiracetam utilizat oral. De aceea macrogolul nu trebuie administrat pe cale orală cu o oră înainte și o oră după administrarea levetiracetamului.

Alimente și alcool

Cantitatea de levetiracetam absorbită nu a fost modificată de ingestia concomitentă de alimente, dar viteza absorbției a fost ușor redusă.

Nu sunt disponibile date privind interacțiunea dintre levetiracetam și alcool.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Tratamentul cu levetiracetam trebuie reevaluat atunci când o femeie intenționează să rămână gravidă. Ca și în cazul tuturor medicamentelor antiepileptice, întreruperea bruscă a tratamentului cu levetiracetam trebuie evitată, întrucât aceasta poate conduce la apariția crizelor convulsive de întrerupere, care pot avea consecințe grave asupra femeii și asupra copilului nenăscut. Monoterapia trebuie preferată ori de câte ori este posibil, deoarece terapia cu mai multe medicamente antiepileptice (MAE) ar putea fi asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale față de monoterapie, în funcție de antiepilepticele asociate.

Sarcina

Un număr mare de date post-autorizare privind femeile gravide expuse la monoterapie cu levetiracetam (mai mult de 1 800, la mai mult de 1 500 dintre acestea expunerea survenind în cursul primului trimestru) nu sugerează o creștere a riscului de malformații congenitale majore. Sunt disponibile doar dovezi limitate privind dezvoltarea neurologică a copiilor expuși in utero la monoterapie cu levetiracetam. Cu toate acestea, studii epidemiologice actuale (realizate pe aproximativ 100 de copii) nu sugerează un risc crescut de tulburări sau întârzieri în dezvoltarea neurologică.

Levetiracetamul poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă, după o evaluare atentă, se consideră că este necesar din punct de vedere clinic. În acest caz, se recomandă cea mai mică doză eficientă.

Modificările fiziologice din timpul sarcinii pot afecta concentrația levetiracetamului. A fost observată scăderea concentrațiilor plasmatică ale levetiracetamului în timpul sarcinii. Aceasta scădere este mai pronunțată în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (până la 60% din concentrația inițială înainte de sarcină). La gravidele, tratate cu levetiracetam trebuie să se asigure o urmărire clinică adecvată.

Alăptarea

Levetiracetamul se excretă în laptele uman. De aceea, nu se recomandă alăptarea în cursul tratamentului. Cu toate acestea, dacă tratamentul cu levetiracetam este necesar în timpul alăptării, raportul risc/beneficiu al acestui tratament trebuie cântărit luând în considerare importanța alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice; nu se cunoaște riscul potențial la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Levetiracetam are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta, în special la începutul tratamentului sau după creșterea dozei, somnolență sau alte simptome la nivelul sistemului nervos central. De aceea, pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizați asupra riscului de apariție a acestor simptome. Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se stabilește că abilitatea lor pentru aceste activități nu este afectată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost rinofaringită, somnolență, cefalee, fatigabilitate și amețeli. Profilul evenimentelor adverse prezentat mai jos se bazează pe analiza coroborată a datelor ce provin din studii clinice placebo controlate, pentru toate indicațiile studiate, care a inclus un total de 3 416 pacienți tratați cu levetiracetam. La aceste date se adaugă utilizarea levetiracetam în studii de extensie corespunzătoare, de tip deschis, precum și date provenite din utilizarea după punerea pe piață. Profilul de siguranță al levetiracetam este, în general, similar la toate categoriile de vârstă (pacienți adulți și copii și adolescenți) și pentru toate indicațiile aprobate în epilepsie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice (la adulți, adolescenți, copii și sugari > 1 lună) și din experiența după punerea pe piață sunt prezentate în următorul tabel, în funcție de sistemul afectat și de frecvență. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității și frecvența lor este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) și foarte rare ($\leq 1/10\ 000$).

<u>Clasificarea MedDRA ASO</u>	<u>Categoria de frecvență</u>			
	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>
<u>Infecții și infestări</u>	rinofaringită			infecții
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>			trombocitopenie leucopenie	pancitopenie, neutropenie, agranulocitoză
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>				Reacție adversă indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), Hipersensibilitate (inclusiv angioedem și anafilaxie)
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>		anorexie	scădere ponderală , creștere ponderală	Hyponatraemia
<u>Tulburări psihice</u>		depresie, ostilitate/ agresivitate, anxietate , insomnie, nervozitate/iritabilitate	tentativă de suicid , ideație suicidară ,tulburări psihotice , comportament anormal , halucinații , furie (1), stare confuzională , atac de panică, labilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație	suicid finalizat, tulburări de personalitate, tulburări ale gândirii, delir
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	somnolență, cefalee	convulsii,tulburări de echilibru, amețeli, letargie, tremor	amnezie, afectarea memoriei, tulburări de coordonare/ataxie, parestezii , tulburări de atenție	Coreoatetoză , diskinezie , hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, epilepsie agravată, sindrom neuroleptic malign*
<u>Tulburări oculare</u>			diplopie, vedere încețoșată	
<u>Tulburări acustice și vestibulare</u>		vertij		
<u>Tulburări cardiace</u>				Interval QT prelungit pe electrocardiogramă
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>		tuse		

<u>Clasificarea MedDRA ASO</u>	<u>Categoria de frecvență</u>			
	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>
<u>Tulburări gastrointestinale</u>		dureri abdominale, diaree, dispepsie, vărsături, greață		pancreatită
<u>Tulburări hepato-biliare</u>			rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice	insuficiență hepatică , hepatită
<u>Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		erupții cutanate tranzitorii	Alopecie , eczemă, prurit	necroliză epidermică toxică , sindrom Stevens-Johnson , eritem polimorf
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>			slăbiciune musculară, mialgie	rabdomioliză și valoare serică crescută a creatinfosfokinazei *
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>				afecțiune renală acută
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>		astenie/fatigabilitate		
<u>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</u>			leziuni	

* Prevalența este semnificativ mai mare la pacienții japonezi, în comparație cu pacienții non-japonezi.

Descrierea anumitor reacții adverse

Riscul de apariție a anorexiei este mai mare în cazul în care levetiracetam este administrat în asociere cutopiramat.

În câteva cazuri de alopecie s-a observat recuperarea la întreruperea tratamentului cu levetiracetam. În câteva cazuri de pancitopenie a fost identificată supresia măduvei hematogene.

Cazurile de encefalopatie au apărut, în general, la începutul tratamentului (la câteva zile până la câteva luni) și au fost reversibile după întreruperea tratamentului.

Copii și adolescenți

Un număr total de 190 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 4 ani au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo și studii deschise de extensie. Șaizeci dintre acești pacienți au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo. Un număr total de 645 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo și studii deschise de extensie. Dintre aceștia, 233 pacienți au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo. Pentru ambele categorii de vârstă, la aceste date se adaugă experiența utilizării levetiracetam după punerea pe piață.

În plus, 101 sugari cu vârste mai mici de 12 luni au fost expuși într-un studiu de siguranță ulterior punerii pe piață. Nu s-au identificat motive noi de îngrijorare privind siguranța pentru sugarii cu vârste mai mici de 12 luni cu epilepsie.

Profilul evenimentelor adverse al levetiracetam este, în general, similar pentru toate categoriile de vârstă și indicațiile aprobate pentru epilepsie. Rezultatele privind siguranța la copii și adolescenți din studiile clinice controlate placebo au fost în concordanță cu profilul de siguranță al levetiracetam la adulți, cu excepția reacțiilor adverse comportamentale și psihice, care au fost mai frecvente la copii și adolescenți decât la adulți. La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani, reacțiile adverse raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau față de profilul general de siguranță au fost următoarele: vărsături (foarte frecvente, 11,2%), agitație (frecvent, 3,4%), modificări ale dispoziției (frecvente, 2,1%), labilitate emoțională (frecvent, 1,7%), agresivitate (frecvent, 8,2%), comportament anormal (frecvent, 5,6%) și letargie (frecvent, 3,9%). La sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 4 ani, iritabilitatea (foarte frecventă, 11,7%) și tulburările de coordonare (frecvent, 3,3%) au fost raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau față de profilul general de siguranță.

Un studiu clinic dublu orb, controlat placebo cu un design de non-inferioritate privind evaluarea siguranței la copii și adolescenți, a analizat efectele cognitive și neuropsihologice ale tratamentului cu Levetiracetam la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani, cu crize convulsive parțiale. S-a demonstrat că Levetiracetam nu a fost diferit față de placebo (non inferioritate) în ceea ce privește modificarea valorilor inițiale ale scorului „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” în populația per protocol. Rezultatele referitoare la funcțiile comportamentale și emoționale au indicat o agravare a comportamentului agresiv la pacienții tratați cu Levetiracetam, așa cum a fost măsurat printr-o metodă standardizată și sistematică, utilizând un instrument validat (CBCL – Chestionar privind comportamentul copilului – Achenbach). Cu toate acestea, subiecții la care s-a administrat Levetiracetam într-un studiu deschis, de urmărire pe termen lung, nu au prezentat o agravare, în medie, a funcțiilor comportamentale și emoționale; în special estimările comportamentului agresiv nu s-au agravat față de valorile inițiale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului cu Matever s-au observat somnolență, agitație, agresivitate, reducerea gradului de conștiență, deprimare respiratorie și comă.

Tratamentul în caz de supradozaj

În cazul supradozajului acut, evacuarea conținutului gastric se poate efectua prin lavaj gastric sau inducerea emezei. Nu există antidot specific pentru levetiracetam. În caz de supradozaj cu levetiracetam, tratamentul este simptomatic și poate include hemodializa. Prin dializă se îndepărtează 60% din levetiracetam și 74% din metabolitul principal

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX14.

Substanța activă, levetiracetamul, este un derivat de pirolidonă (enantiomerul S al α -etil-2-oxo-pirolidină acetamidă), neînrudit din punct de vedere chimic cu alte antiepileptice existente.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al levetiracetamului este încă necunoscut. Experimentele *in vitro* și *in vivo* sugerează că levetiracetamul nu modifică caracteristicile de bază ale celulelor și neurotransmisia normală.

Studiile *in vitro* arată că levetiracetamul afectează concentrațiile intraneuronale de Ca^{2+} , prin inhibarea parțială a curentului de Ca^{2+} tip $-N$ și prin reducerea eliberării de calciu din depozitele intraneuronale. În plus are o acțiune parțială de reversibilitate asupra reducerii curenților de poartă GABA și glicină indusă de zinc și β -carboline. Mai mult, studii *in vitro* au arătat că levetiracetamul se leagă de un situs specific la nivelul țesutului cerebral al rozătoarelor. Acest situs de legare este proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice, considerat a fi implicat în fuziunea veziculelor și exocitoza neurotransmițătorilor. Afinitatea levetiracetamului și a substanțelor înrudite față de acest situs se corelează cu potența lor ca protoctoare anticonvulsivante într-un model de epilepsie audiogenă indus la șoarece. Aceste date sugerează că interacțiunea între levetiracetam și proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice pare să contribuie la mecanismul de acțiune antiepileptic al medicamentului.

Efecte farmacodinamice

În studiile la animale de laborator, levetiracetamul induce o protecție privind apariția crizelor convulsive parțiale și primar generalizate, fără a avea un efect proconvulsivant. Metabolitul primar este inactiv.

La om, s-a observat o acțiune atât în crizele convulsive epileptice parțiale cât și în cele generalizate (descărcare epileptiformă/răspuns fotoparoxistic), ce a confirmat spectrul larg de acțiune al profilului farmacologic al levetiracetamului.

Eficacitate și siguranță clinică

Terapia adjuvantă în crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici adulți, adolescenți, copii și sugari începând cu vârsta de 1 lună:

Pentru pacienții adulți, eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită în 3 studii dublu-orb, controlate cu placebo, în care s-au utilizat doze zilnice de 1 000 mg, 2 000 mg sau 3 000 mg, administrate în două prize, cu o durată totală a tratamentului de până la 18 săptămâni. Într-o analiză comună a rezultatelor, s-a observat o scădere cu cel puțin 50% față de evaluarea inițială - a frecvenței săptămânale a crizelor convulsive parțiale, la doze constante (12/14 săptămâni), la 27,7%, 31,6% și 41,3% dintre pacienții cărora li s-au administrat doze de 1 000 mg, 2 000 mg și, respectiv, 3 000 mg levetiracetam și 12,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Pentru copii și adolescenți (4-16 ani), eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 198 pacienți și a avut o durată totală a perioadei de tratament de 14 săptămâni. În acest studiu, pacienților li s-a administrat o doză fixă de levetiracetam de 60 mg/kg și zi, administrată în două doze zilnice.

Comparativ cu evaluarea inițială, la 44,6% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 19,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-a înregistrat o reducere de cel puțin 50% a frecvenței săptămânale a crizelor convulsive parțiale. La continuarea tratamentului pe termen lung, 11,4% dintre pacienți nu au mai prezentat crize convulsive timp de cel puțin 6 luni, iar 7,2% dintre pacienți nu au mai prezentat crize convulsive timp de cel puțin un an.

Pentru sugari și copii (1 lună-4 ani), eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 116 pacienți și a avut o durată a tratamentului de 5 zile. În acest studiu, pacienților li s-a administrat o doză zilnică de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg sau 50 mg/kg soluție orală, pe baza schemei de creștere a dozei în funcție de vârstă. În acest studiu s-a utilizat o doză de 20 mg/kg și zi care se crește până la 40 mg/kg și zi pentru sugari cu vârsta cuprinsă între o lună și

șase luni și doza de 25 mg/kg și zi care se crește până la 50 mg/kg și zi pentru sugarii și copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani. Doza zilnică totală s-a administrat în două prize.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost procentul de pacienți care au răspuns la tratament (procentul de pacienți cu reducere $\geq 50\%$ a frecvenței medii zilnice a crizelor convulsive parțiale comparativ cu valorile inițiale), evaluată de un examinator central orb, utilizând o înregistrare EEG video timp de 48 de ore. Analiza eficacității s-a efectuat la 109 pacienți care aveau cel puțin 24 de ore de înregistrări video EEG atât în perioada inițială cât și în perioada de evaluare. 43,6% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 19,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au fost considerați ca răspunzând la tratament. Rezultatele sunt concordante pentru toate grupele de vârstă. La continuarea tratamentului pe termen lung, 8,6% dintre pacienți nu au mai prezentat convulsii timp de cel puțin 6 luni și 7,8% dintre pacienți nu au mai prezentat convulsii timp de cel puțin 1 an.

35 de sugari cu vârste mai mici de 1 an cu crize convulsive parțiale au fost expuși în studii clinice placebo-controlate, dintre care numai 13 au avut vârste mai mici de 6 luni.

Monoterapia crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici nou diagnosticați, începând cu vârsta de 16 ani.

Eficacitatea levetiracetamului în monoterapie a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, cu brațe paralele, de comparare tip non-inferioritate cu carbamazepina cu eliberare controlată (EC) la care au participat 576 pacienți cu vârstă de 16 ani sau peste, având epilepsie nou sau recent diagnosticată. Pacienții au prezentat până în momentul includerii în studiu fie crize convulsive parțiale neprovocate, fie crize convulsive tonico-clonice generalizate. Pacienților li s-a administrat aleator fie carbamazepină EC 400-1 200 mg pe zi, fie levetiracetam 1 000-3 000 mg pe zi, pe o durată de până la 121 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic.

La 73,0% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și la 72,8% dintre pacienții tratați cu carbamazepină EC nu s-au înregistrat crize convulsive pe o perioadă de 6 luni; diferența absolută ajustată dintre cele două grupe de tratament a fost de 0,2% (Î95%: -7,8 8,2). Mai mult de jumătate dintre pacienți nu au mai prezentat crize convulsive timp de 12 luni (56,6% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 58,5% dintre pacienții tratați cu carbamazepină EC).

Într-un studiu reflectând practica clinică, tratamentul antiepileptic concomitent a putut fi întrerupt la un număr limitat de pacienți care au răspuns favorabil la terapia adjuvantă cu levetiracetam (36 pacienți adulți din 69).

Terapia adjuvantă în crizele convulsive mioclonice la pacienți cu Epilepsie Mioclonică Juvenilă adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani

Eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată de 16 săptămâni, la pacienți în vârstă de cel puțin 12 ani, cu diagnostic de epilepsie generalizată idiopatică, prezentând crize convulsive mioclonice în cadrul diferitelor sindroame. Majoritatea pacienților au fost încadrați cu diagnosticul de Epilepsie Mioclonică Juvenilă.

În acest studiu, levetiracetamul a fost utilizat în doză zilnică de 3000 mg și administrat în două doze. S-a observat o reducere cu cel puțin 50% a zilelor cu crize convulsive mioclonice calculate săptămânal la 58,3% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 23,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 28,6% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive mioclonice cel puțin 6 luni și 21,0% nu au mai avut crize convulsive mioclonice cel puțin un an.

Terapia adjuvantă în crizele convulsive tonico-clonice primar generalizate la pacienți cu epilepsie generalizată idiopatică, adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani

Eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată de 24 săptămâni, care a inclus pacienți adulți, adolescenți și un număr limitat de copii cu epilepsie generalizată idiopatică având crize convulsive tonico-clonice primar generalizate (TCPG) grupate în diferite sindroame (epilepsie mioclonică juvenilă, epilepsia absență juvenilă, epilepsia absență a copilului, epilepsia cu crize convulsive tonico-clonice la trezire). În acest studiu, levetiracetam a fos

utilizat în doze zilnice de 3 000 mg pentru adulți și adolescenți și 60 mg/kg și zi pentru copii, administrat în două doze zilnice.

S-a observat o reducere cu cel puțin 50% a frecvenței crizelor convulsive TCPG calculate săptămânal la 72,2% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 45,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 47,4% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin 6 luni și 31,5% nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin un an.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Levetiracetamul este un compus foarte solubil și permeabil. Profilul farmacocinetic este liniar, cu variabilitate intra- și interindividuală mică. Nu există o modificare a clearance-ului după administrări repetate. Nu există dovezi privind o variabilitate relevantă legată de rasă, sex sau circadiană. Profilul farmacocinetic la voluntarii sănătoși este comparabil cu cel la pacienții cu epilepsie.

Din cauza faptului că viteza absorbției este liniară și completă, concentrația plasmatică poate fi calculată din doza de levetiracetam administrată pe cale orală, exprimată ca mg/kg. De aceea nu este necesară monitorizarea concentrației plasmatică de levetiracetam.

S-a observat o corelație semnificativă atât la adulți cât și la copii între concentrația plasmatică și cea de la nivelul secreției salivare (raport concentrație salivară/ concentrație plasmatică cuprins între 1 și 1,7 pentru comprimate și la 4 ore după administrarea soluției orale).

Adulți și adolescenți

Absorbție

Levetiracetamul este rapid absorbit după administrare orală. Biodisponibilitatea după administrare orală este apropiată de 100%.

Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) se obține la 1,3 ore de la administrare. Starea de echilibru se obține după 2 zile de administrare de două ori pe zi.

Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) atinge valoarea de 31 μg/ml, respectiv 43 μg/ml, după administrarea unei doze de 1 000 mg o dată pe zi, respectiv de 2 ori pe zi.

Gradul absorbției nu depinde de doză și nu este modificat de consumul de alimente.

Distribuție

Nu există date privind distribuția tisulară la om.

Atât levetiracetamul cât și metabolitul său activ nu se leagă semnificativ de proteinele plasmatică (<10%). Volumul de distribuție al levetiracetamului este de aproximativ 0,5-0,7 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei în organism.

Metabolizare

Levetiracetamul nu este metabolizat în proporție mare la om. Calea metabolică principală (24% din doza administrată) este reprezentată de hidroliza enzimatică a grupării acetamidă. Producția metabolitului principal, ucb L057, nu se realizează la nivelul citocromului hepatic P₄₅₀. Hidroliza grupării acetamidă a fost observată într-un număr mare de țesuturi, inclusiv celulele sanguine. Metabolitul ucb L057 este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Au fost identificați alți doi metaboliți de importanță minoră. Unul dintre aceștia s-a obținut prin hidroxilarea inelului piroolidonei (1,6% din doză), iar cel de-al doilea prin defacerea inelului piroolidonic (0,9% din doză). Alți metaboliți neidentificați reprezintă aproximativ 0,6% din doză.

Nu s-a observat o interconversie enantiomerică în vivo între levetiracetam și metabolitul său primar.

In vitro s-a observat că levetiracetam și metabolitul său principal nu inhibă activitatea izoenzimelor citocromului hepatic P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 1A2), glucuronil transferazei (UGT1A1 și UGT1A6) și a epoxidhidroxilazei. Mai mult, levetiracetamul nu afectează *in vitro* glucuronoconjugarea acidului valproic.

În culturile de hepatocite umane, levetiracetamul are efect slab sau nu are efect asupra CYP1A2, SULT1E1 sau UGT1A1. Levetiracetamul determină o ușoară inducție a CYP2B6 și CYP3A4. Datele *in vitro* și datele despre interacțiunile *in vivo* referitoare la anticoncepționale orale, digoxină și warfarină indică faptul că nu este de așteptat o inducție enzimatică semnificativă *in vivo*. De aceea, interacțiunea Matever cu alte substanțe sau invers este puțin probabilă.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică la adult, este de 7±1 ore și nu variază în funcție de doză, cale de administrare sau administrare repetată. Clearance-ul mediu total pentru levetiracetam este de 0,96 ml/min și kg.

Calea principală de eliminare este prin urină, reprezentând aproximativ 95% din doză (aproximativ 93% este excretat în primele 48 ore). Excreția prin materiile fecale reprezintă aproximativ 0,3% din doză.

Excreția urinară cumulată, a levetiracetamului și a metabolitului său principal, reprezintă aproximativ 66%, respectiv 24% din doză, în primele 48 ore.

Clearance-ul renal al levetiracetamului și al ucb L057 este 0,6 și respectiv 4,2 ml/min și kg, indicând faptul că levetiracetamul este excretat prin filtrare glomerulară, cu o reabsorbție tubulară ulterioară și că metabolitul principal este excretat atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă. Eliminarea levetiracetamului este corelată cu clearance-ul creatininei.

Vârstnici

La vârstnici, timpul de înjumătățire plasmatică crește cu aproximativ 40% (10 până la 11 ore), din cauza scăderii funcției renale la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Atât clearance-ul aparent total al levetiracetamului cât și cel al metabolitului său principal sunt corelate cu clearance-ul creatininei. Ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2) se recomandă ajustarea dozei zilnice de întreținere de Matever în funcție de clearance-ul creatininei.

La subiecții cu boală renală în stadiu final cu anurie, timpul de înjumătățire plasmatică a fost de aproximativ 25 și 3,1 ore, în perioada dintre două ședințe de dializă, respectiv în cadrul aceleiași ședințe de dializă.

Procentul de epurare a levetiracetamului a fost de 51%, în cadrul unei sesiuni de dializă cu durata de 4 ore.

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu s-au observat modificări semnificative ale clearance-ului levetiracetamului. La majoritatea subiecților cu insuficiență hepatică severă, clearance-ul levetiracetamului a fost redus cu mai mult de 50% ca urmare a insuficienței renale concomitente (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Copii (4-12 ani)

După administrarea orală a unei doze unice (20 mg/kg) la copii cu epilepsie (6 - 12 ani), timpul de înjumătățire plasmatică al levetiracetamului a fost de 6 ore. Clearance-ul aparent total ajustat în funcție de greutate a fost cu 30% mai mare decât la adulții cu epilepsie.

După administrarea de doze repetate (20 până la 60 mg/kg și zi) la copii cu epilepsie (între 4 și 12 ani) levetiracetamul a fost absorbit rapid. Concentrația plasmatică maximă se obține la 0,5 până la 1 oră de la administrare. S-a observat o creștere liniară și proporțională cu doza a concentrației plasmatice maxime și ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 5 ore iar clearance-ul aparent total de 1,1 ml/min și kg.

Sugari și copii (1 lună-4 ani)

După administrarea la copii epileptici (1 lună - 4 ani) a unei doze unice (20 mg/kg) din soluția orală 100 mg/ml, levetiracetamul a fost absorbit rapid iar concentrația plasmatică maximă s-a obținut la aproximativ 1 oră de la administrare. Rezultatele farmacocinetice au indicat un timp de înjumătățire plasmatică mai scurt (5,3 ore) față de adulți (7,2 ore) și un clearance aparent mai rapid (1,5 ml/min și kg) decât la adulți (0,96 ml/min și kg).

Într-o analiză farmacocinetică populațională, efectuată la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 16 ani, greutatea corporală a fost corelată semnificativ cu clearance-ul aparent (clearance-ul a crescut cu creșterea greutății corporale) și cu volumul aparent de distribuție. De asemenea, vârsta a avut o influență asupra ambilor parametri. Acest efect a fost marcat la sugari și s-a redus cu înaintarea în vârstă, devenind nesemnificativ în jurul vârstei de 4 ani.

În ambele analize farmacocinetice populaționale, a existat o creștere de aproximativ 20% a clearance-ului aparent al levetiracetamului, când a fost administrat concomitent cu un medicament antiepileptic inductor enzimatic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate în cadrul studiilor la șobolan și în proporție mai mică la șoarece, la valori de expunere similare cu valorile expunerii la om și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost modificări hepatice indicând un răspuns adaptativ, cum sunt: creștere a greutății, hipertrofie centrolobulară, infiltrare grasă și creștere a concentrațiilor plasmatice a enzimelor hepatice.

Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității și performanței reproductive la masculii și femelele de șobolan la doze de până la 1 800 mg/kg și zi (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² de suprafață corporală) la genitori și la generația F1 de urmași.

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltare embrio-fetală (DEF) la șobolani utilizând doze de 400, 1 200 și 3 600 mg/kg și zi. Numai într-unul dintre cele 2 studii DEF, la administrarea dozei de 3600 mg/kg și zi a existat o scădere ușoară a greutății fetușilor, asociată cu o creștere limitată a anomaliilor /tulburărilor minore ale scheletului. Nu s-a observat niciun efect asupra mortalității embrionului și nicio creștere a incidenței malformațiilor. Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) a fost de 3 600 mg/kg și zi pentru femelele gestante de șobolan (de 12 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² de suprafață corporală) și de 1 200 mg/kg și zi pentru fetus.

Au fost efectuate patru studii cu privire la dezvoltarea embrio-fetală la iepuri utilizând doze de 200, 600, 800, 1 200 și 1 800 mg/kg și zi. Doza de 1800 mg/kg și zi a determinat o toxicitate maternă

marcată și o scădere a greutateii fetușilor asociate cu o incidență crescută a fetușilor cu anomalii cardiovasculare/scheletice. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost < 200 mg/kg și zi pentru femele și 200 mg/kg și zi pentru fetus (echivalentă cu doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

Un studiu cu privire la dezvoltare peri- și postnatală a fost efectuat la șobolani cu levetiracetam în doze de 70, 350 și 1 800 mg/kg și zi. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost ≥ 1 800 mg/kg și zi pentru femelele F0 și pentru supraviețuirea, creșterea și dezvoltarea puilor F1 până la înțărare (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

Studii efectuate la nou-născuții și puii de câine și șobolan cu doze de până la 1 800 mg/kg și zi (de 6-17 ori doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală), au demonstrat că nu au fost observate reacții adverse în niciunul dintre criteriile standard de dezvoltare sau maturizare.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Este puțin probabil ca utilizarea Matever în acord cu informațiile despre medicament să aibă drept rezultat un impact inacceptabil asupra mediului (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat
Celuloză microcristalină
Crospovidonă (tip A)
Hidroxiopropilceluloză (L)

Film

Matever 250 mg comprimate filmate

Agent de acoperire (albastru) constând din: Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Talc
Propilenglicol (E1520)
Indigo carmin (E 132)
Galben amurg FCF (E110)
Galben quinolină (E 104)

Matever 500 mg comprimate filmate

Agent de acoperire (galben) care constă din:
Hidroxiopropilceluloză (E463)
Hipromeloză (E464)
Propilenglicol (E1520)
Galben quinolină (E 104)
Acid sorbic(E200)
Monoleate sorbitan (E494)
Dioxid de titan (E171)
Vanilină

Matever 750 mg comprimate filmate

Agent de acoperire (portocaliu) constând din:

Hipromeloză (E464)

Indigo carmin (E 132)

Galben amurg FCF (E110)

Oxid roșu de fer (E172)

Macrogol /PEG 4000

Dioxid de titan (E171)

Matever 1000 mg comprimate filmate

Agent de acoperire (alb) constând din:

Hipromeloză (E464)

Lactoză monohidrat

Macrogol /PEG 4000

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Matever 250 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate Matever 250 mg sunt ambalate în blistere de aluminiu/PVC/PE/PVDC, introduse în cutii conținând câte 20, 30, 50, 60, 100 și componenta unui ambalaj colectiv conținând 200 (2 ambalaje, fiecare conținând 100) comprimate filmate.

Matever 500 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate Matever 500 mg sunt ambalate în blistere de aluminiu/PVC/PE/PVDC, introduse în cutii conținând câte 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 și componenta unui ambalaj colectiv conținând 200 (2 ambalaje, fiecare conținând 100) comprimate filmate.

Matever 750 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate Matever 750 mg sunt ambalate în blistere de aluminiu/PVC/PE/PVDC, introduse în cutii conținând câte 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 și componenta unui ambalaj colectiv conținând 200 (2 ambalaje, fiecare conținând 100) comprimate filmate.

Matever 1000 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate Matever 1000 mg sunt ambalate în blistere de aluminiu/PVC/PE/PVDC, introduse în cutii conținând câte 10, 20, 30, 50, 60, 100 și componenta unui ambalaj colectiv conținând 200 (2 ambalaje, fiecare conținând 100) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Matever 250 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

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 comprimate filmate

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 comprimate filmate

EU/1/11/711/023
EU/1/11/711/024
EU/1/11/711/025
EU/1/11/711/026
EU/1/11/711/027

EU/1/11/711/028
EU/1/11/711/029

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 octombrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29 iunie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

Fiecare flacon a 5 ml conține levetiracetam 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml conține sodiu 3.81 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Lichid incolor, limpede, steril.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Matever este indicat ca monoterapie în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți și adolescenți cu epilepsie nou diagnosticată, începând cu vârsta de 16 ani.

Matever este indicat ca terapie adăugată

- în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici adulți adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani.
- în tratamentul crizelor convulsive mioclonice la pacienți cu Epilepsie Mioclonică Juvenilă adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.
- în tratamentul crizelor convulsive tonico-clonice primar generalizate la pacienți cu Epilepsie Generalizată Idiopatică adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.

Matever concentrat pentru soluție perfuzabilă este o alternativă pentru pacienții la care administrarea orală nu este temporar posibilă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cu Matever poate fi început fie prin administrare orală, fie prin administrare intravenoasă. Schimbarea către sau de la administrarea orală către administrarea intravenoasă poate fi făcută direct, fără ajustarea dozei. Doza zilnică totală și frecvența de administrare trebuie păstrate.

Crize convulsive parțiale

Doza recomandată pentru monoterapie (începând cu vârsta de 16 ani) și cea pentru terapie adăugată este aceeași, precum este indicat mai jos.

Toate indicațiile

Adulți (≥18 ani) și adolescenți (12-17 ani) cu greutate de 50 kg sau peste

Doza terapeutică inițială este de 500 mg de două ori pe zi. Cu această doză se poate începe tratamentul în prima zi. Cu toate acestea, se poate administra o doză mai mică, de 250 mg de două ori pe zi, pe baza unei evaluări efectuată de către medic a efectelor de reducere a frecvenței crizelor convulsive comparativ cu potențialele reacții adverse. Doza poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi după două săptămâni.

În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, doza zilnică poate fi crescută până la 1 500 mg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată prin creștere sau scădere cu 250 mg sau 500 mg de două ori pe zi, la fiecare două până la patru săptămâni.

Adolescenți (12-17 ani) cu greutate sub 50 kg și copii începând cu vârsta de 4 ani

Medicul trebuie să prescrie cea mai adecvată formă farmaceutică, formă de prezentare și concentrație, în funcție de vârstă, de greutate și doză. Vezi secțiunea *Copii și adolescenți* pentru ajustări ale dozelor în funcție de greutate.

Durata tratamentului

Nu există experiență legată de administrarea intravenoasă a levetiracetamului pe o perioadă mai mare de 4 zile.

Înteruperea tratamentului

Dacă administrarea de levetiracetam trebuie oprită, se recomandă întrerupere treptată (de exemplu la adulți și adolescenți cu greutate mai mare de 50 de kg: diminuări cu câte 500 mg, de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni; la copii și adolescenți cu greutate mai mică de 50 kg: diminuarea dozei nu trebuie să depășească valoarea de 10 mg/kg, doza fiind administrată de două ori pe zi, la interval de două săptămâni).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (peste 65 ani)

La pacienții vârstnici cu disfuncție renală se recomandă ajustarea dozei (vezi, mai jos, „Insuficiență renală”).

Insuficiență renală

Doza zilnică trebuie individualizată în raport cu funcția renală.

Pentru pacienții adulți se ia în considerare următorul tabel și se ajustează doza după cum este indicat. Pentru utilizarea acestui tabel de doze, este necesară determinarea clearance-ului creatininei (CL_{cr}) exprimat în ml/min. Acesta poate fi estimat la adulți și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste, pornind de la concentrația creatininei plasmatice (mg/dl), după următoarea formulă:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vârsta (ani)}] \times \text{greutatea (kg)}}{72 \times \text{creatinina plasmatică (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ pentru femei})$$

Apoi CL_{cr} este ajustat în funcție de suprafața corporală (SC) după cum urmează:

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

SC subiect (m²)

Ajustarea dozei la pacienții adulți și adolescenți cu greutate de peste 50 kg, cu insuficiență renală:

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și 1.73 m ²)	Doze și frecvență
Normal	≥ 80	500 până la 1 500 mg de două ori pe zi
Ușoară	50-79	500 până la 1 000 mg de două ori pe zi
Moderată	30-49	250 până la 750 mg de două ori pe zi
Severă	< 30	250 până la 500 mg de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal dializați ⁽¹⁾	-	500 până la 1 000 mg o dată pe zi ⁽²⁾

⁽¹⁾ În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 750 mg.

⁽²⁾ După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 250 mg până la 500 mg.

La copiii cu insuficiență renală, dozele de levetiracetam trebuie ajustate pe baza funcției renale deoarece eliminarea acestuia este dependentă de funcția renală. Această recomandare se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la adulți cu insuficiență renală.

Pentru adolescenți tineri și copii, CL_{cr} în ml/min și 1,73 m² poate fi evaluat din determinarea creatininemiei (mg/dl), utilizând următoarea formulă (formulă Schwartz):

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

k_s = 0,55 pentru copii cu vârsta sub 13 ani și adolescenți de sex feminin; k_s = 0,7 pentru adolescenții de sex masculin.

Ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu greutate mai mică de 50 kg, cu insuficiență renală:

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și 1,73m ²)	Doza și frecvența administrării
		Copii cu vârsta peste 4 ani și adolescenți cu greutatea sub 50 kg
Normal	≥ 80	10 până la 30 mg/kg (0,10 până la 0,30 ml/kg) de două ori pe zi
Ușoară	50-79	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) de două ori pe zi
Moderată	30-49	5 până la 15 mg/kg (0,05 până la 0,15 ml/kg) de două ori pe zi
Severă	< 30	5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg) de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal dializați	--	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) o dată pe zi ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽²⁾ După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, clearance-ul creatininei poate subestima insuficiența renală.

De aceea, se recomandă o scădere cu 50% a dozei zilnice de întreținere atunci când clearance-ul creatininei este <60 ml/min și 1,73 m².

Copii și adolescenți

Medicul trebuie să prescrie cea mai adecvată formă farmaceutică, formă de prezentare și concentrație, în funcție de vârstă, de greutate și doză.

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea Matever în monoterapie la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani nu au fost încă stabilite.

Nu există date disponibile.

Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 16 și 17 ani) cu greutatea de 50 kg sau peste, cu crize convulsive parțiale cu sau fără generalizare secundară, cu epilepsie nou diagnosticată.

*Vă rugăm să consultați punctul de mai sus referitor la **Adulți (≥18 ani) și adolescenți (între 12 și 17 ani) cu greutatea de 50 kg sau peste.***

Terapie adăugată la copii (4-11 ani) și adolescenți (12-17 ani) cu greutate sub 50 kg

Doza terapeutică inițială este de 10 mg/kg de două ori pe zi.

În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate, doza poate fi crescută până la 30 mg/kg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată prin creștere sau scădere cu cel mult 10 mg/kg de două ori pe zi, la fiecare 2 săptămâni. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru toate indicațiile.

Doza recomandată la copii și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste este identică cu cea recomandată la adulți pentru toate indicațiile.

Vă rugăm să consultați punctul de mai sus referitor la **Adulți (≥18 ani) și adolescenți (între 12 și 17 ani), cu greutatea de 50 kg sau peste** pentru toate indicațiile.

Doze recomandate la copii și adolescenți:

Greutate	Doză inițială: 10 mg/kg de două ori pe zi	Doză maximă: 30 mg/kg de două ori pe zi
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) de două ori pe zi	450 mg (4,5 ml) de două ori pe zi
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) de două ori pe zi	600 mg (6 ml) de două ori pe zi
25 kg	250 mg de două ori pe zi	750 mg de două ori pe zi
De la 50 kg ⁽²⁾	500 mg de două ori pe zi	1 500 mg de două ori pe zi

⁽¹⁾ Este de preferat ca la copiii cu greutate de 25 kg sau mai puțin tratamentul să fie inițiat cu Matever 100 mg/ml soluție orală.

⁽²⁾ Dozele recomandate la copii și adolescenți cu greutate de 50 kg și peste sunt similare celor recomandate la adulți.

Terapia adăugată la sugari și copii cu vârsta mai mică de 4 ani

Siguranța și eficacitatea Matever concentrat pentru soluție perfuzabilă nu au fost stabilite la sugari și copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Matever concentrat pentru soluție perfuzabilă este destinat numai administrării intravenoase, iar doza recomandată trebuie diluată în cel puțin 100 ml solvent compatibil și administrată ca perfuzie intravenoasă cu durată de 15 minute (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați de pirolidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

Administrarea levetiracetam la pacienții cu insuficiență renală poate necesita ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă evaluarea funcției renale înainte de alegerea dozei (vezi pct. 4.2).

Afectiune renală acută

Utilizarea levetiracetamului a fost foarte rar asociată cu o afecțiune renală acută, cu un timp până la debut variind de la câteva zile la câteva luni.

Hemoleucogramă

În general, la începutul tratamentului, au fost descrise cazuri rare de scădere a numărului de celule sanguine (neutropenie, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie și pancitopenie) în asociere cu administrarea levetiracetamului. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei completela pacienții care prezintă slăbiciune importantă, febră cu valori mari, infecții recurente sau tulburări de coagulare (vezi pct. 4.8).

Suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice (inclusiv levetiracetam) s-au raportat cazuri de suicid, tentativă de suicid, ideeație suicidară și comportament suicidar. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de depresie și/sau ideeație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de depresie și/sau ideeație suicidară și comportament suicidar.

Comportamente anormale și agresive

Levetiracetamul poate provoca simptome psihotice și anomalii comportamentale, inclusiv iritabilitate și agresivitate. Pacienții tratați cu levetiracetam trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor psihiatrice care sugerează schimbări importante de dispoziție și/sau personalitate. Dacă sunt observate astfel de comportamente, trebuie luată în considerare adaptarea tratamentului sau oprirea treptată. Dacă se ia în considerare oprirea administrării, vă rugăm să consultați pct. 4.2.

Agravarea crizelor convulsive epileptice

La fel ca în cazul altor tipuri de medicamente antiepileptice, levetiracetamul poate exacerba rar frecvența sau severitatea crizelor convulsive. Acest efect paradoxal a fost raportat cel mai frecvent în prima lună după inițierea sau creșterea dozei de levetiracetam și a fost reversibil la întreruperea administrării medicamentului sau scăderea dozei. Pacienții trebuie sfătuiți să consulte imediat medicul în caz de agravare a epilepsiei.

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

S-au observat cazuri rare de prelungire a intervalului QT pe ECG în timpul supravegherii după punerea pe piață. Levetiracetamul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu intervalul QTc prelungit,

la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care afectează intervalul QTc, la pacienții cu tulburări electrolitice sau afecțiuni cardiace preexistente semnificative.

Copii

Datele disponibile la copii nu sugerează o influență a levetiracetamului asupra creșterii și pubertății. Totuși, rămân necunoscute efectele pe termen lung ale tratamentului cu levetiracetam la copii asupra procesului de învățare, inteligenței, creșterii, funcțiilor endocrine, pubertății și potențialului fertil.

Excipienți

Acest medicament conține 57,21 mg sodiu pe doza unică maximă, echivalent cu 2,86% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente antiepileptice

Datele din studiile clinice desfășurate înainte de punerea pe piață, efectuate la adulți, indică faptul că levetiracetam nu influențează concentrațiile serice ale altor medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, lamotrigină, gabapentină și primidonă) și că aceste medicamente antiepileptice nu influențează farmacocinetica levetiracetam.

În concordanță cu datele obținute la pacienții adulți, nici în cazul copiilor și adolescenților la care s-a administrat levetiracetam în doze de până la 60 mg/kg zilnic, nu au existat dovezi de interacțiuni medicamentoase semnificative clinic.

O evaluare retrospectivă a interacțiunilor farmacocinetice la copii și adolescenți (4-17 ani) cu epilepsie a confirmat că tratamentul adăugată cu levetiracetam administrat oral nu a influențat concentrația plasmatică la starea de echilibru a carbamazepinei și valproatului administrate concomitent. Datele existente sugerează totuși că în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare enzimatică cresc clearance-ul levetiracetamului cu 20%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Probenecid

Probenecid (500 mg de patru ori pe zi), un agent blocant al secreției tubulare renale, inhibă clearance-ul renal al metabolitului principal, dar nu și al levetiracetamului. Totuși, concentrația plasmatică a acestui metabolit rămâne scăzută.

Metotrexat

S-a raportat că administrarea concomitentă de levetiracetam și metotrexat diminuează clearance-ul metotrexatului, având ca rezultat o concentrație sanguină crescută/prelungită a metotrexatului până la valori potențial toxice. Concentrațiile sanguine ale metotrexatului și levetiracetamului trebuie să fie monitorizate atent la pacienții tratați concomitent cu cele două medicamente.

Contraceptive orale și alte interacțiuni farmacocinetice

O doză zilnică de 1 000 mg levetiracetam nu a influențat farmacocinetica contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel); parametrii endocrini (hormonul luteinizant și progesteronul) nu au fost modificați. O doză zilnică de 2 000 mg levetiracetam nu a modificat farmacocinetica digoxinei și warfarinei; timpul de protrombină nu a fost modificat. Administrarea concomitentă cu digoxină, contraceptive orale și warfarină nu a influențat farmacocinetica levetiracetamului.

Alcool

Nu sunt disponibile date privind interacțiunea dintre levetiracetam și alcool.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Tratamentul cu levetiracetam trebuie reevaluat atunci când o femeie intenționează să rămână gravidă. Ca și în cazul

tuturor medicamentelor antiepileptice, întreruperea bruscă a tratamentului cu levetiracetam trebuie evitată, întrucât aceasta poate conduce la apariția crizelor convulsive de întrerupere, care pot avea consecințe grave asupra femeii și asupra copilului nenăscut. Monoterapia trebuie preferată ori de câte ori este posibil, deoarece terapia cu mai multe medicamente antiepileptice (MAE) ar putea fi asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale față de monoterapie, în funcție de antiepilepticele asociate.

Sarcina

Un număr mare de date post-autorizare privind femeile gravide expuse la monoterapie cu levetiracetam (mai mult de 1 800, la mai mult de 1 500 dintre acestea expunerea survenind în cursul primului trimestru) nu sugerează o creștere a riscului de malformații congenitale majore. Sunt disponibile doar dovezi limitate privind dezvoltarea neurologică a copiilor expuși in utero la monoterapie cu levetiracetam. Cu toate acestea, studii epidemiologice actuale (realizate pe aproximativ 100 de copii) nu sugerează un risc crescut de tulburări sau întârzieri în dezvoltarea neurologică.

Levetiracetamul poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă, după o evaluare atentă, se consideră că este necesar din punct de vedere clinic. În acest caz, se recomandă cea mai mică doză eficientă. Modificările fiziologice din timpul sarcinii pot afecta concentrația levetiracetamului. A fost observată scăderea concentrațiilor plasmatice ale levetiracetamului în timpul sarcinii. Aceasta scădere este mai pronunțată în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (până la 60% din concentrația inițială înainte de sarcină). La gravidele, tratate cu levetiracetam trebuie să se asigure o urmărire clinică adecvată.

Alăptarea

Levetiracetamul se excretă în laptele uman. De aceea, nu se recomandă alăptarea în cursul tratamentului. Cu toate acestea, dacă tratamentul cu levetiracetam este necesar în timpul alăptării, raportul risc/beneficiu al acestui tratament trebuie cântărit luând în considerare importanța alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice; nu se cunoaște riscul potențial la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Levetiracetam are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta, în special la începutul tratamentului sau după creșterea dozei, somnolență sau alte simptome la nivelul sistemului nervos central. De aceea, pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizați asupra riscului de apariție a acestor simptome. Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se stabilește că abilitatea lor pentru aceste activități nu este afectată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost rinofaringită, somnolență, cefalee, fatigabilitate și amețeli. Profilul evenimentelor adverse prezentat mai jos se bazează pe analiza coroborată a datelor ce provin din studii clinice controlate placebo, pentru toate indicațiile studiate, care a inclus un total de 3 416 pacienți tratați cu levetiracetam. La aceste date se adaugă utilizarea levetiracetam în studii de extensie corespunzătoare, de tip deschis, precum și date provenite din utilizarea după punerea pe piață. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost rinofaringită, somnolență, cefalee, fatigabilitate și amețeli. Având în vedere că experiența legată de administrarea intravenoasă a levetiracetam este limitată, iar forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă este bioechivalentă cu cea orală, informațiile despre siguranța administrării intravenoase a levetiracetam se vor baza pe cele cunoscute pentru administrarea orală a levetiracetam.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice (la adulți, adolescenți și copii și sugari > 1 lună) și din experiența după punerea pe piață sunt prezentate în următorul tabel, în funcție de sistemul afectat și de frecvență. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității și frecvența lor este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/100$) și foarte rare ($< 1/10\ 000$).

<u>Clasificarea MedDRA ASO</u>	<u>Categoria de frecvență</u>			
	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>
<u>Infecții și infestări</u>	rinofaringită			infecții
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>			trombocitopenie leucopenie	pancitopenie neutropenie, agranulocitoză
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>				Reacție adversă indusă de medicament, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), Hipersensibilitate (inclusiv angioedem și anafilaxie)
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>		anorexie	scădere ponderală, creștere ponderală	hiponatremia
<u>Tulburări psihice</u>		depresie, ostilitate/ agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate/iritabilitate	tentativă de suicid, idee suicidară, tulburări psihotice, comportament anormal, halucinații, furie, stare confuzională, atac de panică, labilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație	suicid finalizat, tulburări de personalitate, tulburări ale gândirii, delir
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	somnolență, cefalee	convulsii, tulburări de echilibru, amețeli, letargie, tremor	amnezie, afectarea memoriei, tulburări de coordonare/ataxie, parestezii, tulburări de atenție	coreoatetoză, diskinezie, hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, epilepsie agravată, sindrom neuroleptic malign*
<u>Tulburări oculare</u>			diplopie, vedere încețoșată	
<u>Tulburări acustice și vestibulare</u>		vertij		
<u>Tulburări cardiace</u>				Interval QT prelungit pe electrocardiogramă

<u>Clasificarea MedDRA ASO</u>	<u>Categoria de frecvență</u>			
	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>		tuse		
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>		dureri abdominale, diaree, dispepsie, vărsături, greață		pancreatită ⁽¹⁾
<u>Tulburări hepato-biliare</u>			rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice	insuficiență hepatică, hepatită
<u>Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		erupții cutanate tranzitorii	alopecie, eczemă, prurit	necroză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>			slăbiciune musculară, mialgie	rabdomioliză și valoare serică crescută a creatinfosfokinazei*
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>				afecțiune renală acută
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>		astenie/fatigabilitate		
<u>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</u>			leziuni	

* Prevalența este semnificativ mai mare la pacienții japonezi, în comparație cu pacienții non-japonezi.

Descrierea anumitor reacții adverse

Riscul de apariție a anorexiei este mai mare în cazul în care levetiracetam este administrat în asociere cu topiramid.

În câteva cazuri de alopecie s-a observat recuperarea la întreruperea tratamentului cu levetiracetam.

În câteva cazuri de pancitopenie a fost identificată supresia măduvei hematogene.

Cazurile de encefalopatie au apărut, în general, la începutul tratamentului (la câteva zile până la câteva luni) și au fost reversibile după întreruperea tratamentului.

Copii și adolescenți

Un număr total de 190 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 4 ani au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo și studii deschise de extensie. Șaizeci dintre acești pacienți au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo. Un număr total de 645 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo și studii deschise de extensie. Dintre aceștia, 233 pacienți au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo.

Pentru ambele categorii de vârstă, la aceste date se adaugă experiența utilizării levetiracetam după punerea pe piață.

În plus, 101 sugari cu vârste mai mici de 12 luni au fost expuși într-un studiu de siguranță ulterior punerii pe piață. Nu s-au identificat motive noi de îngrijorare privind siguranța pentru sugarii cu vârste mai mici de 12 luni cu epilepsie.

Profilul evenimentelor adverse al levetiracetam este în general similar pentru toate categoriile de vârstă și indicațiile aprobate pentru epilepsie. Rezultatele privind siguranța la copii și adolescenți din studiile clinice controlate placebo au fost în concordanță cu profilul de siguranță al levetiracetam la adulți, cu excepția reacțiilor adverse comportamentale și psihice, care au fost mai frecvente la copii și adolescenți decât la adulți. La copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 4 și 16 ani, reacțiile adverse raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau față de profilul general de siguranță au fost următoarele: vărsături (foarte frecvente, 11,2%), agitație (frecvent, 3,4%), modificări ale dispoziției (frecvente, 2,1%), labilitate emoțională (frecvent, 1,7%), agresivitate (frecvent, 8,2%), comportament anormal (frecvent, 5,6%) și letargie (frecvent, 3,9%). La sugari și copii cu vârstă cuprinsă între 1 lună și sub 4 ani, iritabilitatea (foarte frecventă, 11,7%) și tulburările de coordonare (frecvent, 3,3%) au fost raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau față de profilul general de siguranță.

Un studiu clinic dublu-orb, controlat placebo cu un design de non-inferioritate privind evaluarea siguranței la copii și adolescenți, a analizat efectele cognitive și neuropsihologice ale tratamentului cu Levetiracetam la copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 4 și 16 ani, cu crize convulsive parțiale. S-a demonstrat că Levetiracetam nu a fost diferit față de placebo (non inferioritate) în ceea ce privește modificarea valorilor inițiale ale scorului „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” în populația per protocol. Rezultatele referitoare la funcțiile comportamentale și emoționale au indicat o agravare a comportamentului agresiv la pacienții tratați cu Levetiracetam, așa cum a fost măsurat printr-o metodă standardizată și sistematică, utilizând un instrument validat (CBCL – Chestionar privind comportamentul copilului – Achenbach). Cu toate acestea, subiecții la care s-a administrat Levetiracetam într-un studiu deschis, de urmărire pe termen lung, nu au prezentat o agravare, în medie, a funcțiilor comportamentale și emoționale; în special estimările comportamentului agresiv nu s-au agravat față de valorile inițiale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului cu Matever s-au observat somnolență, agitație, agresivitate, reducerea gradului de conștiență, deprimare respiratorie și comă.

Tratamentul în caz de supradozaj

Nu există antidot specific pentru levetiracetam. În caz de supradozaj cu levetiracetam, tratamentul este simptomatic și poate include hemodializa. Prin dializă se îndepărtează 60% din levetiracetam și 74% din metabolitul principal.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX14.

Substanța activă, levetiracetamul, este un derivat de pirolidonă (enantiomerul S al α -etil-2-oxo-1-pirolidină acetamidă), înrudit din punct de vedere chimic cu alte antiepileptice existente.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al levetiracetamului este încă necunoscut. Experimentele *in vitro* și *in vivo* sugerează că levetiracetamul nu modifică caracteristicile de bază ale celulelor și neurotransmisia normală.

Studiile *in vitro* arată că levetiracetamul afectează concentrațiile intraneuronale de Ca^{2+} , prin inhibarea parțială a curentului de Ca^{2+} tip -N și prin reducerea eliberării de calciu din depozitele intraneuronale. În plus are o acțiune parțială de reversibilitate asupra reducerii curenților de poartă GABA și glicină indusă de zinc și β -carboline. Mai mult, studii *in vitro* au arătat că levetiracetamul se leagă de un situs specific la nivelul țesutului cerebral al rozătoarelor. Acest situs de legare este proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice, considerat a fi implicat în fuziunea veziculelor și exocitoza neurotransmițătorilor. Afinitatea levetiracetamului și a substanțelor înrudite față de acest situs se corelează cu potența lor ca protectoare anticonvulsivante într-un model de epilepsie audiogenă indus la șoarece. Aceste date sugerează că interacțiunea între levetiracetam și proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice pare să contribuie la mecanismul de acțiune antiepileptic al medicamentului.

Efecte farmacodinamice

În studiile la animale de laborator, levetiracetamul induce o protecție privind apariția crizelor convulsive parțiale și primar generalizate, fără a avea un efect proconvulsivant. Metabolitul primar este inactiv.

La om, s-a observat o acțiune atât în crizele convulsive epileptice parțiale cât și în cele generalizate (descărcare epileptiformă/răspuns fotoparoxistic), ce a confirmat spectrul larg de acțiune al profilului farmacologic al levetiracetamului.

Eficacitate și siguranță clinică

Terapia adăugată în crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani:

Pentru pacienții adulți, eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită în 3 studii dublu-orb, controlate placebo, în care s-au utilizat doze zilnice de 1 000 mg, 2 000 mg sau 3 000 mg, administrate în două prize, cu o durată totală a tratamentului de până la 18 săptămâni. Într-o analiză comună a rezultatelor, s-a observat o scădere cu cel puțin 50% - față de evaluarea inițială - a frecvenței săptămânale a crizelor convulsive parțiale, la doze constante (12/14 săptămâni), la 27,7%, 31,6% și 41,3% dintre pacienții care au primit doze de 1 000 mg, 2 000 mg și, respectiv, 3 000 mg levetiracetam și 12,6% dintre pacienții care au primit placebo.

Copii și adolescenți

Pentru pacienții de vârstă pediatrică (4-16 ani), eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat placebo, care a inclus 198 pacienți și a avut o durată totală a perioadei de tratament de 14 săptămâni. În acest studiu, pacienții au primit o doză fixă de levetiracetam de 60 mg/kg/zi, administrată în două doze zilnice.

Comparativ cu evaluarea inițială, la 44,6% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 19,6% dintre pacienții care au primit placebo s-a înregistrat o reducere de cel puțin 50% a frecvenței săptămânale a crizelor convulsive parțiale. La continuarea tratamentului pe termen lung, 11,4% dintre pacienți nu au mai prezentat crize timp de cel puțin 6 luni, iar 7,2% dintre pacienți nu au mai prezentat crize convulsive timp de cel puțin un an.

35 de sugari cu vârste mai mici de 1 an cu crize convulsive parțiale au fost expuși în studii clinice placebo-controlate, dintre care numai 13 au avut vârste mai mici de 6 luni.

Monoterapiacrizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici nou diagnosticați, începând cu vârsta de 16 ani.

Eficacitatea levetiracetamului în monoterapie a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, cu brațe paralele, de comparare tip non-inferioritate cu carbamazepina cu eliberare controlată (CR) la care au participat 576 pacienți cu vârstă de 16 ani sau peste, având epilepsie nou sau recent diagnosticată. Pacienții au prezentat până în momentul includerii în studiu fie crize convulsive parțiale neprovocate, fie crize convulsive tonico-clonice generalizate. Pacienții au primit aleator fie carbamazepină CR 400-1 200 mg pe zi, fie levetiracetam 1 000-3 000 mg pe zi, pe o durată de până la 121 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic.

La 73,0% dintre pacienții care au primit levetiracetam și la 72,8% dintre pacienții care au primit carbamazepină CR nu s-au înregistrat crize convulsive pe o perioadă de 6 luni; diferența absolută ajustată dintre cele două grupe de tratament a fost de 0,2% (95% IC: -7,8 8,2). Mai mult de jumătate dintre pacienți au rămas fără crize convulsive timp de 12 luni (56,6% dintre pacienții care au primit levetiracetam și 58,5% dintre pacienții care au primit carbamazepină CR).

Într-un studiu reflectând practica clinică, tratamentul antiepileptic concomitent a putut fi întrerupt la un număr limitat de pacienți care au răspuns favorabil la terapia adăugată cu levetiracetam (36 pacienți adulți din 69).

Terapia adăugată în crizele convulsive mioclonice la pacienți cu Epilepsie Mioclonică Juvenilă adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani

Eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat placebo, cu o durată de 16 săptămâni, la pacienți în vârstă de cel puțin 12 ani, cu diagnostic de epilepsie generalizată idiopatică, prezentând crize convulsive mioclonice în cadrul diferitelor sindroame. Majoritatea pacienților au fost încadrați drept Epilepsie Mioclonică Juvenilă.

În acest studiu, levetiracetamul a fost utilizat în doză zilnică de 3 000 mg și administrat în două doze. S-a observat o reducere cu cel puțin 50% a zilelor cu crize convulsive mioclonice calculate săptămânal la 58,3% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 23,3% dintre pacienții care au primit placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 28,6% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive mioclonice cel puțin 6 luni și 21,0% nu au mai avut crize convulsive mioclonice cel puțin un an.

Terapia adăugată în crizele convulsive tonico-clonice primar generalizate la pacienți cu epilepsie generalizată idiopatică adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani

Eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat placebo, pe o durată de 24 săptămâni, cu pacienți adulți, adolescenți și un număr limitat de copii cu epilepsie generalizată idiopatică având crize convulsive tonico-clonice primar generalizate (TCPG) grupate în diferite sindroame (epilepsie mioclonică juvenilă, epilepsia absență juvenilă, epilepsia absență a copilului, epilepsia cu crize convulsive tonico-clonice la trezire). În acest studiu, levetiracetam a fost utilizat în doze zilnice de 3 000 mg pentru adulți și adolescenți și 60 mg/kg/zi pentru copii, administrat în două doze zilnice.

S-a observat o reducere cu cel puțin 50% a frecvenței crizelor convulsive TCPG calculate săptămânal la 72,2% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 45,2% dintre pacienții care au primit placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 47,4% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin 6 luni și 31,5% nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin un an.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic a fost caracterizat pentru administrarea orală. O singură doză de 1 500 mg levetiracetam diluat în 100 ml solvent compatibil și administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 15 minute este bioechivalentă cu 1 500 mg levetiracetam administrat oral, sub forma a trei comprimate a 500 mg.

Au fost evaluate administrarea unor doze de până la 4 000 mg diluate în 100 ml clorură de sodiu 0,9% în perfuzie intravenoasă cu durata de 15 minute și administrarea unor doze de până la 2500 mg diluate în 100 ml clorură de sodiu 0,9% în perfuzie intravenoasă cu durata de 5 minute. Profilele farmacocinetice și de siguranță nu au identificat implicații legate de siguranță.

Levetiracetamul este un compus foarte solubil și permeabil. Profilul farmacocinetic este liniar, cu variabilitate intra- și interindividuală mică. Nu există o modificare a clearance-ului după administrări repetate. Profilul farmacocinetic independent față de timp a fost de asemenea confirmat la administrarea în perfuzie intravenoasă a 1 500 mg de două ori pe zi, timp de 4 zile. Nu există dovezi privind o variabilitate relevantă legată de rasă, sex sau circadiană. Profilul farmacocinetic la voluntarii sănătoși este comparabil cu cel la pacienții cu epilepsie.

Adulți și adolescenți

Distributie

Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) observate la 17 pacienți în urma unei singure administrări a 1500 mg în perfuzie intravenoasă cu durata de 15 minute au fost de 51 ± 19 μg/ml (media aritmetică ± deviația standard).

Nu există date privind distribuția tisulară la om.

Atât levetiracetamul cât și metabolitul său activ nu se leagă semnificativ de proteinele plasmatice (<10%). Volumul de distribuție al levetiracetamului este de aproximativ 0,5-0,7 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei în organism.

Metabolizare

Levetiracetamul nu este metabolizat în proporție mare la om. Calea metabolică principală (24% din doza administrată) este reprezentată de hidroliza enzimatică a grupării acetamidă. Producția metabolitului principal, ucb L057, nu se realizează pe calea izoenzimelor citocromului hepatic P450. Hidroliza grupării acetamidă a fost observată într-un număr mare de țesuturi, inclusiv celulele sanguine. Metabolitul ucb L057 este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Au fost identificați alți doi metaboliți de importanță minoră. Unul dintre aceștia s-a obținut prin hidroxilarea inelului piroolidonei (1,6% din doză), iar cel de-al doilea prin desfacerea inelului piroolidonic (0,9% din doză). Alți metaboliți neidentificați reprezintă aproximativ 0,6% din doză.

Nu s-a observat o interconversie enantiomerică *in vivo* între levetiracetam și metabolitul său primar.

In vitro s-a observat că levetiracetam și metabolitul său principal nu inhibă activitatea izoenzimelor citocromului hepatic P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 1A2), glucuronil transferazei (UGT1A1 și UGT1A6) și epoxidhidroxilazei. Mai mult, levetiracetamul nu afectează *in vitro* glucuronoconjugarea acidului valproic.

În culturile de hepatocite umane, levetiracetamul are efect slab sau nu are efect asupra CYP1A2, SULT1E1 sau UGT1A1. Levetiracetamul determină o ușoară inducție a CYP2B6 și CYP3A4. Datele *in vitro* și datele despre interacțiunile *in vivo* referitoare la anticoncepționale orale, digoxină și warfarină indică faptul că nu este de așteptat o inducție enzimatică semnificativă *in vivo*. De aceea, interacțiunea Matever cu alte substanțe sau invers este puțin probabilă.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică la adult, este de 7 ± 1 ore și nu variază în funcție de doză, cale de administrare sau administrare repetată. Clearance-ul mediu total pentru levetiracetam este de 0,96 ml/min și kg.

Calea principală de eliminare este prin urină, reprezentând aproximativ 95% din doză (aproximativ 93% este excretat în primele 48 ore). Excreția prin materiile fecale reprezintă aproximativ 0,3% din doză.

Excreția urinară cumulată, a levetiracetamului și a metabolitului său principal, reprezintă aproximativ 66%, respectiv 24% din doză, în primele 48 ore.

Clearance-ul renal al levetiracetamului și al ucb L057 este 0,6 și respectiv 4,2 ml/min și kg, indicând faptul că levetiracetamul este excretat prin filtrare glomerulară, cu o reabsorbție tubulară ulterioară și că metabolitul principal este excretat atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă. Eliminarea levetiracetamului este corelată cu clearance-ul creatininei.

Vârstnici

La vârstnici, timpul de înjumătățire plasmatică crește cu aproximativ 40% (10 până la 11 ore), din cauza scăderii funcției renale la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Atât clearance-ul aparent total al levetiracetamului, cât și cel al metabolitului său principal sunt corelate cu clearance-ul creatininei. Ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2) se recomandă ajustarea dozei zilnice de întreținere zilnice de Matever în funcție de clearance-ul creatininei.

La subiecții cu boală renală în stadiul final cu anurie, timpul de înjumătățire plasmatică a fost de aproximativ 25 și 3,1 ore, în perioada dintre două ședințe de dializă, respectiv în cadrul aceleiași ședințe de dializă.

Procentul de epurare a levetiracetamului a fost de 51%, în cadrul unei sesiuni de dializă cu durata de 4 ore.

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu s-au observat modificări semnificative ale clearance-ului levetiracetamului. La majoritatea subiecților cu insuficiență hepatică severă, clearance-ul levetiracetamului a fost redus cu mai mult de 50% ca urmare a insuficienței renale concomitente (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Copii (4-12 ani)

La copii nu a fost investigată farmacocinetica în urma administrării intravenoase. Totuși, pe baza caracteristicilor farmacocinetice ale levetiracetamului, ale farmacocineticii la adulți după administrarea intravenoasă și ale farmacocineticii la copil după administrarea orală, se apreciază că expunerea la levetiracetam (aria de sub curbă, AUC) este similară la pacienții pediatrici cu vârstă între 4 și 12 ani după administrarea intravenoasă și după administrarea orală.

După administrarea orală a unei doze unice (20 mg/kg) la copii cu epilepsie (6-12 ani), timpul de înjumătățire plasmatică al levetiracetamului a fost de 6 ore. Clearance-ul aparent total ajustat în funcție de greutate a fost cu 30% mai mare decât la adulții cu epilepsie.

După administrarea de doze repetate (20 până la 60 mg/kg și zi) la copii cu epilepsie (între 4 și 12 ani) levetiracetamul a fost absorbit rapid. Concentrația plasmatică maximă se obține la 0,5 până la 1 oră de la administrare. S-a observat o creștere liniară și proporțională cu doza a concentrației plasmatice maxime și ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 5 ore, iar clearance-ul aparent total de 1,1 ml/min și kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate în cadrul studiilor la șobolan și în proporție mai mică la șoarece, la valori de expunere similare cu valorile expunerii la om și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost modificări hepatice indicând un răspuns adaptativ, cum sunt creșterea greutateii, hipertrofie centrolobulară, infiltrare grasă și creșterea concentrațiilor plasmatice a enzimelor hepatice.

Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității și performanței reproductive la masculii și femelele de șobolan la doze de până la 1 800 mg/kg și zi (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² de suprafață corporală) la genitori și la generația F1 de urmași.

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltare embrio-fetală (DEF) la șobolani utilizând doze de 400, 1 200 și 3 600 mg/kg și zi. Numai într-unul dintre cele 2 studii DEF, la administrarea dozei de 3 600 mg/kg și zi a existat o scădere ușoară a greutateii fetușilor, asociată cu o creștere limitată a anomaliilor /tulburărilor minore ale scheletului. Nu s-a observat niciun efect asupra mortalității embrionului și nicio creștere a incidenței malformațiilor. Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) a fost de 3 600 mg/kg și zi pentru femelele gestante de șobolan (de 12 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² de suprafață corporală) și de 1 200 mg/kg și zi pentru fetus.

Au fost efectuate patru studii cu privire la dezvoltarea embrio-fetală la iepuri utilizând doze de 200, 600, 800, 1 200 și 1 800 mg/kg și zi. Doza de 1800 mg/kg și zi a determinat o toxicitate maternă marcată și o scădere a greutateii fetușilor asociate cu o incidență crescută a fetușilor cu anomalii cardiovasculare/scheletice. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost < 200 mg/kg și zi pentru femele și 200 mg/kg și zi pentru fetus (echivalentă cu doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

Un studiu cu privire la dezvoltare peri- și postnatală a fost efectuat la șobolani cu levetiracetam în doze de 70, 350 și 1 800 mg/kg și zi. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost ≥ 1800 mg/kg și zi pentru femelele F0 și pentru supraviețuirea, creșterea și dezvoltarea puilor F1 până la înțărare (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

Studii efectuate la nou-născuții și la puii de câine și șobolan cu doze de până la 1 800 mg/kg și zi (de 6-17 ori doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală), au demonstrat că nu au fost observate reacții adverse în niciunul dintre criteriile standard de dezvoltare sau maturizare.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Este puțin probabil ca utilizarea Matever în acord cu informațiile despre medicament să aibă drept rezultat un impact inacceptabil asupra mediului (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic glacial
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după diluare. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la 2 - 8°C, decât în cazul în care diluția a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon 5 ml din sticlă (tip I) cu dop brombutilic și sigilat cu un capac din aluminiu. Fiecare cutie conține câte 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru modalitatea de preparare și administrare a concentratului Matever în doză zilnică totală de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg sau 3000 mg, divizată în două prize a se vedea tabelul 1.

Tabel 1. Prepararea și administrarea concentratului pentru soluție perfuzabilă Matever

Doza	Volum extras	Volum solvent	Durata perfuziei	Frecvența de administrare	Doză zilnică totală
250 mg	2,5 ml (jumătate flacon a 5ml)	100 ml	15 minute	De două ori/zi	500 mg/zi
500 mg	5 ml (un flacon a 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori/zi	1000 mg/zi
1000 mg	10 ml (două flacoane a câte 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori/zi	2000 mg/zi
1500 mg	15 ml (trei flacoane a câte 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori/zi	3000 mg/zi

Acest medicament este pentru utilizare unică; orice cantitate de soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Matever concentrat pentru soluție perfuzabilă este compatibil fizic și stabil chimic pentru cel puțin 24 ore la temperaturi de 15-25°C, atunci când se amestecă și se păstrează în pungi de PVC.

Solvenți:

- Soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9%)
- Soluție injectabilă de Ringer lactat
- Soluție injectabilă de glucoză 5%

Nu trebuie utilizate produse care prezintă modificări de culoare sau care conțin particule .

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.

Pallini 15351, Attiki, Grecia
Tel.: +30 210 66 04 300
Fax: +30 210 66 66 749

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/711/030

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 octombrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29 iunie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Comprimate filmate

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU 20, 30, 50, 60, 100

componenta unui ambalaj colectiv conținând 200 (2 x 100) [CU CHENARUL ALBASTRU]

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 250 mg, comprimate filmate
levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține galben amurg FCF (E110). A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate

30 comprimate filmate

50 comprimate filmate

60 comprimate filmate

100 comprimate filmate

Ambalaj colectiv: 200 (2 ambalaje, fiecare conținând 100) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Matever 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj intermediar pentru 100 comprimate filmate pentru ambalaj colectiv cu 200 (2 x 100) comprimate filmate [FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU]

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 250 mg, comprimate filmate
levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține galben amurg FCF (E110). A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 comprimate filmate. Componenta unui ambalaj multiplu nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/711/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Matever 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER aluminiu/ PVC/PE/PVDC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 250 mg, comprimate filmate
levetiracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120

componenta unui ambalaj colectiv conținând 200 (2 x 100) [CU CHENARUL ALBASTRU]

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 500 mg, comprimate filmate
levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate

20 comprimate filmate

30 comprimate filmate

50 comprimate filmate

60 comprimate filmate

100 comprimate filmate

120 comprimate filmate

Ambalaj colectiv: 200 (2 ambalaje, fiecare conținând 100) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Matever 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj intermediar pentru 100 comprimate filmate pentru ambalaj colectiv cu 200 (2 x 100) comprimate filmate [FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU]

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 500 mg, comprimate filmate
levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 comprimate filmate. Componenta unui ambalaj multiplu nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/711/014

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Matever 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER aluminiu / PVC/PE/PVDC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 500 mg, comprimate filmate
levetiracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120

componenta unui ambalaj colectiv conținând 200 (2 x 100) [CU CHENARUL ALBASTRU]

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 750 mg, comprimate filmate
levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 750 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține galben amurg FCF (E110). A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate

30 comprimate filmate

50 comprimate filmate

60 comprimate filmate

80 comprimate filmate

100 comprimate filmate

120 comprimate filmate

Ambalaj colectiv: 200 (2 ambalaje, fiecare conținând 100) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Matever 750 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj intermediar pentru 100 comprimate filmate pentru ambalaj colectiv cu 200 (2 x 100) comprimate filmate [FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU]

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 750 mg, comprimate filmate
levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 750 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține galben amurg FCF (E110). A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 comprimate filmate. Componenta unui ambalaj multiplu nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/711/022

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Matever 750 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER aluminiu / PVC/PE/PVDC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 750 mg, comprimate filmate
levetiracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU 10, 20, 30, 50, 60, 100

componenta unui ambalaj colectiv conținând 200 (2 x 100) [CU CHENARUL ALBASTRU]

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 1000 mg, comprimate filmate
levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate

20 comprimate filmate

30 comprimate filmate

50 comprimate filmate

60 comprimate filmate

100 comprimate filmate

Ambalaj colectiv: 200 (2 ambalaje, fiecare conținând 100) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Matever 1000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj intermediar pentru 100 comprimate filmate pentru ambalaj colectiv cu 200 (2 x 100) comprimate filmate [FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU]

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 1000 mg, comprimate filmate
levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 comprimate filmate. Componenta unui ambalaj multiplu nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/711/029

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Matever 1000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER aluminiu / PVC/PE/PVDC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Matever 1000 mg, comprimate filmate
levetiracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmathen S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU 10 FLACOANE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Matever 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține 500 mg/5 ml levetiracetam.
Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține acid acetic glacial, apă pentru preparate injectabile, acetat de sodiu trihidrat, clorură de sodiu.
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

500 mg/5 ml

10 flacoane conținând concentrat pentru soluție perfuzabilă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza imediat după diluare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Nu necesită precauții speciale pentru păstrare înainte de reconstituire. După diluare, soluția perfuzabilă este stabilă 24 ore la 2 °C - 8 °C (la frigider).

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/711/030

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Matever 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON A 5 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Matever 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
levetiracetam
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza imediat după diluare.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

MATEVER 250 mg comprimate filmate
MATEVER 500 mg comprimate filmate
MATEVER 750 mg comprimate filmate
MATEVER 1000 mg comprimate filmate

levetiracetam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Matever și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Matever
3. Cum să luați Matever
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Matever
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Matever și pentru ce se utilizează

Levetiracetam este un medicament antiepileptic (un medicament utilizat pentru tratamentul crizelor convulsive epileptice).

Matever este utilizat:

- ca tratament unic într-o anumită formă de epilepsie, la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 16 ani. Epilepsia este o afecțiune în care pacienții au crize convulsive (convulsii) repetate. Levetiracetam este utilizat pentru forma de epilepsie în care convulsiile afectează inițial o singură parte a creierului, dar care se pot extinde apoi către zone mai mari în ambele jumătăți ale creierului (crize convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară). Levetiracetam v-a fost prescris de medicul dumneavoastră pentru a scădea numărul crizelor convulsive.
- ca tratament adjuvant, asociat altui medicament antiepileptic pentru:
 - crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare, la adulți, adolescenți, și copii începând cu vârsta de 1 lună.
 - crizele convulsive mioclonice (contracții scurte, ca un șoc, ale unui mușchi sau ale unui grup de mușchi) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie mioclonică juvenilă.
 - crizele convulsive tonico-clonice primar generalizate (crize convulsive majore, incluzând pierderea cunoștinței) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie generalizată idiopatică (tipul de epilepsie despre care se crede că are o cauză genetică)

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Matever

Nu luați Matever

- Dacă sunteți alergic la levetiracetam, la derivați de pirolidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Matever, adresați-vă medicului dumneavoastră

- Dacă aveți probleme cu rinichii, urmați sfatul medicului dumneavoastră. Acesta poate decide dacă doza administrată trebuie modificată.
- Dacă observați o încetinire a creșterii sau o dezvoltare pubertară anormală la copilul dumneavoastră, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- La un număr mic de pacienți tratați cu medicamente antiepileptice precum Matever s-a constatat apariția unor gânduri de autovătămare sau de sinucidere. Dacă aveți orice simptom de depresie și/sau ideeație suicidară, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- Dacă o rudă a dumneavoastră sau dumneavoastră aveți istoric medical de bătăi neregulate ale inimii (vizibile pe electrocardiogramă) sau dacă aveți o boală și/sau luați un tratament care vă predispune la bătăi neregulate ale inimii sau la dezechilibre electrolitice.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vreuna dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau durează mai mult de câteva zile:

- Gânduri anormale, senzație de iritare sau reacție mai agresivă decât de obicei sau dacă dumneavoastră sau familia și prietenii observați schimbări importante ale dispoziției sau comportamentului.
- Agravarea epilepsiei
Crizele dumneavoastră convulsive epileptice se pot agrava în cazuri rare sau pot apărea mai des, în principal în prima lună după începerea tratamentului sau creșterea dozei. Dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome noi în timp ce luați Matever, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Copii și adolescenți

- Matever nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani ca tratament unic (monoterapie).

Matever împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu luați macrogol (un medicament utilizat ca laxativ) cu o oră înainte și o oră după luarea levetiracetamului, deoarece aceasta poate avea ca rezultat pierderea efectului.

Matever împreună cu alimente, băuturi și alcool

Matever se poate administra cu sau fără alimente. Ca măsură de siguranță, nu utilizați Matever în asociere cu băuturi alcoolice.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Levetiracetamul se poate utiliza în timpul sarcinii doar dacă, după o evaluare atentă, medicul dumneavoastră consideră necesar acest lucru.

Nu trebuie să opriți tratamentul fără a discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Riscul unor defecte (malformații) la naștere pentru făt nu poate fi complet exclus.

Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Matever vă poate afecta capacitatea de a conduce a vehicule și de a folosi orice unelte sau utilaje, deoarece vă poate provoca stare de somnolență. Aceasta se întâmplă îndeosebi la începutul tratamentului sau după creșterea dozei. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când nu se stabilizește că abilitatea dumneavoastră pentru aceste activități nu este afectată.

Matever 250 mg, 750 mg comprimate conține galben amurg FCF (E110)

Celelalte concentrații ale comprimatelor Matever nu conțin acest ingredient.

Matever 1000 mg comprimate conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Matever

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Luăți întotdeauna numărul de comprimate care v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră. Matever trebuie administrat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara, la aproximativ același moment al zilei.

Terapie adăugată și monoterapie (începând cu vârsta de 16 ani)

- **Adulți (≥ 18 ani) și adolescenți (12-17 ani), cu greutate de 50 kg sau peste:**
Doza recomandată este cuprinsă între 1 000 mg și 3 000 mg zilnic.
Când veți începe să luați Matever, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică în primele 2 săptămâni, apoi vă va prescrie cea mai mică doză zilnică.
Exemplu: dacă doza dumneavoastră zilnică este prevăzută să aibă valoarea de 1 000 mg, doza dumneavoastră redusă de inițiere a tratamentului este de 1 comprimat de 250 mg dimineața și 1 comprimat de 250 mg seara, iar doza va fi crescută treptat, pentru a atinge valoarea de 1 000 mg pe zi după 2 săptămâni.
- **Adolescenți (12-17 ani) cu greutatea de 50 kg sau mai puțin:**
Medicul dumneavoastră vă va prescrie cea mai potrivită formă farmaceutică de Matever, în funcție de greutate și doză.
- **Dozele la sugari și copii mici (cu vârsta între 1 și 23 luni) și copii (cu vârsta între 2 și 11 ani) cu greutatea sub 50 kg:**
Medicul dumneavoastră vă va prescrie cea mai potrivită formă farmaceutică în funcție de vârstă, de greutate și doză.

Levetiracetam soluție orală 100 mg/ml este o formă farmaceutică mai potrivită pentru sugari și copii cu vârsta sub 6 ani și pentru copii și adolescenți (de la 6 la 17 ani) cu greutate mai mică de 50 kg și atunci când comprimatele nu permit administrarea dozei exacte.

Mod de administrare:

Comprimatele filmate Matever se înghit cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu, un pahar cu apă). Puteți lua Matever cu sau fără alimente. După administrarea orală este posibil să se simtă gustul amar al levetiracetamului.

Durata tratamentului:

- Matever implică un tratament de lungă durată. Utilizați Matever atâta timp cât va recomandat medicul dumneavoastră.
- Nu întrerupeți tratamentul fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Matever decât trebuie

Reacțiile adverse care pot să apară în caz de supradozaj cu Matever sunt somnolență, agitație, agresivitate, scăderea vigilenței, inhibarea respirației și comă.

Adresați-vă medicului dumneavoastră în cazul în care ați luat mai multe comprimate decât trebuie. Medicul dumneavoastră va stabili cel mai bun tratament posibil pentru supradoză.

Dacă uitați să luați Matever

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu ați luat una sau mai multe doze.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza/dozele uitate.

Dacă încetați să luați Matever

Similar altor medicamente antiepileptice, întreruperea tratamentului cu Matever trebuie făcută treptat, pentru a evita creșterea numărului de crize. Numai medicul poate decide întreruperea tratamentului cu Matever și vă va instrui în legătură cu modul în care se face aceasta, prin scăderea gradată a dozei administrate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat serviciu de urgență, dacă manifestați:

- slăbiciune, leșin sau amețeli sau aveți dificultate la respirație, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice grave (anafilactice)
- umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului (edem Quincke)
- simptome asemănătoare gripei și o erupție pe față, urmată de o erupție extinsă pe piele, însoțită de febră, valori crescute ale enzimelor hepatice observate la analizele de sânge și o creștere a unui tip de globule albe din sânge (eozinofilie) și mărire a ganglionilor limfatici (erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice [DRESS])
- simptome cum ar fi un volum redus de urină, oboseală, greață, vărsături, confuzie și umflare la nivelul picioarelor, gleznelor sau tălpilor, deoarece acest lucru poate fi un semn de scădere bruscă a funcției rinichilor
- o erupție pe piele care se poate manifesta sub formă de vezicule care arată ca niște ținte mici (pete centrale închise la culoare înconjurate de o zonă palidă, cu un inel întunecat în jurul marginii) (eritem polimorf)
- o erupție generalizată, cu vezicule și descumare a pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (sindrom Stevens-Johnson)
- o formă mai severă de erupție pe piele, care provoacă descumare a pielii pe mai mult de 30 % din suprafața corpului (necroliză epidermică toxică)
- semne de modificări psihice grave sau cazul în care cineva din jurul tău observă semne de confuzie, somnolență (sommn), amnezie (pierdere a memoriei), tulburări de memorie (uitare), comportament anormal sau alte semne neurologice, inclusiv mișcări involuntare sau necontrolate. Acestea ar putea fi simptome ale unei encefalopatii.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt nazofaringită, somnolență, durere de cap, oboseală și amețeli. La începutul tratamentului sau la creșterea dozei unele reacții adverse, cum sunt somnolența, oboseala și amețelile pot fi mai frecvente. Acestea vor diminua în timp.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- rinofaringită;
- somnolență, dureri de cap.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- anorexie (lipsa poftei de mâncare);
- depresie, ostilitate sau agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate sau iritabilitate;
- convulsii, tulburări de echilibru, amețeli (senzație de dezechilibru), letargie (lipsă de energie și entuziasm), tremor (tremurături involuntare);
- vertij (senzație de învârtire);
- tuse;

- dureri abdominale, diaree, dispepsie (indigestie), vărsături, greață;
- erupții trecătoare pe piele;
- astenie/fatigabilitate (oboseală).

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- număr scăzut de plachete sanguine, număr scăzut de globule albe în sânge;
- scădere în greutate, creștere în greutate;
- tentativă de sinucidere și gânduri de sinucidere, tulburări mintale, comportament anormal, halucinații, furie, confuzie, atac de panică, instabilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație;
- amnezie (pierderea memoriei), afectare a memoriei (uitare), coordonare anormală/ataxie (afectarea mișcărilor coordonate), parestizii (furnicături), tulburări de atenție (incapacitate de concentrare);
- diplopie (vedere dublă), vedere încețoșată;
- valori ridicate/anormale ale unor teste ale funcției ficatului;
- cădere a părului, eczeme, mâncărime;
- slăbiciune musculară, mialgie (dureri musculare);
- leziuni.

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- infecții;
- număr scăzut al tuturor tipurilor de celule din sânge;
- reacții alergice severe (DRESS, reacție anafilactică [reacție alergică severă și importantă], edem Quincke [umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului]);
- scăderea concentrației de sodiu din sânge;
- sinucidere, tulburări de personalitate (probleme de comportament), tulburări de gândire (gândire înceată, incapacitate de concentrare);
- delir;
- encefalopatie (vezi subpunctul „Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră” pentru o descriere detaliată a simptomelor);
- crizele convulsive se pot agrava sau pot apărea mai des;
- spasme musculare necontrolate care afectează capul, trunchiul și membrele, dificultăți de controlare a mișcărilor, hiperkinezie (hiperactivitate);
- modificare a ritmului bătăilor inimii (electrocardiogramă);
- pancreatită;
- insuficiență hepatică, hepatită;
- scădere bruscă a funcției renale;
- erupții trecătoare pe piele care pot forma vezicule și se prezintă ca niște mici ținte (puncte centrale închise la culoare, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel închis la culoare în jurul marginii) (*eritem multiform*), o erupție întinsă cu vezicule și piele care se descuamează, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și zonei genitale (*sindromul Stevens-Johnson*) și o formă mai severă care cauzează descuamarea pielii la peste 30% din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*);
- rabdmioliză (distruge a țesutului muscular) și creștere asociată a valorilor creatinfosfokinazei în sânge. Frecvența de manifestare este semnificativ mai mare la pacienții japonezi, în comparație cu pacienții non-japonezi;
- șchiopătare sau dificultăți de mers;
- combinație de febră, rigiditate musculară, tensiune arterială și ritm al bătăilor inimii instabile, confuzie, nivel scăzut de conștiență (pot fi semne ale unei tulburări numite *sindrom neuroleptic malign*). Prevalența este semnificativ mai mare la pacienții de origine japoneză în comparație cu pacienții care nu sunt de origine japoneză.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta

reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Matever

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP:”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Matever

Substanța activă este levetiracetam.

Un comprimat filmat de Matever 250mg conține levetiracetam 250 mg.

Un comprimat filmat de Matever 500 mg conține levetiracetam 500mg.

Un comprimat filmat de Matever 750 mg conține levetiracetam 750mg

Un comprimat filmat de Matever 1000 mg conține levetiracetam 1000mg.

Celelalte componente ale Matever sunt:

Nucleu: hidrogenofosfat de calciu dihidrat, celuloză microcristalină, crospovidonă (tip A), hidroxipropilceluloză (L)

250 mg:

Film: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), talc, propilenglicol (E1520), coloranți*.

500 mg:

Film: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), hidroxipropilceluloză (E463) propilenglicol (E1520), acid sorbic (E200), monoleate sorbitan (E494), vanilină, coloranți*.

750 mg:

Film: hipromeloză (E464), oxid roșu de fer (E172), macrogol /PEG 4000, dioxid de titan (E171). coloranți*

1000 mg:

Film: hipromeloză (E464), lactoză monohidrat, macrogol /PEG 4000, dioxid de titan (E171).

*Coloranții sunt:

Comprimatul de 250mg : indigo carmin (E 132), galben amurg FCF (E110), galben de quinolină (E 104)

Comprimatul de 500mg : galben de quinolină (E 104),

Comprimatul de 750mg : indigo carmin (E 132), galben amurg FCF (E110),

Comprimatul de 1000mg : niciun colorant suplimentar

Cum arată Matever și conținutul ambalajului

Matever 250 mg: Comprimatele filmate sunt, de o formă alungită, biconvexe, de culoare albastră.

Matever 500mg: Comprimatele filmate sunt de formă alungită, biconvexe, de culoare galbenă.

Matever 750mg: Comprimatele filmate sunt de formă alungită, biconvexe, de culoare roz.

Matever 1000mg: Comprimatele filmate sunt de formă alungită, biconvexe, de culoare albă.

Blistere din PVC/PE/PVDC aluminiu alb opac în cutii de carton.

250 mg: Cutiile conțin 20, 30, 50, 60, 100 și componenta unui ambalaj colectiv conținând (2 ambalaje, fiecare conținând 100) comprimate filmate.

500 mg: Cutiile conțin 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 și componenta unui ambalaj colectiv conținând (2 ambalaje, fiecare conținând 100) comprimate filmate.

750 mg: Cutiile conțin 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 și componenta unui ambalaj colectiv conținând (2 ambalaje, fiecare conținând 100) comprimate filmate.

1000 mg: Cutiile conțin 10, 20, 30, 50, 60, 100 și componenta unui ambalaj colectiv conținând (2 ambalaje, fiecare conținând 100) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

sau

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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)

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

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

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

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

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

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

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

Ísland
Alvogen ehf.
Tel: +354 522 2900

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

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

Latvija
SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

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

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Ailon Pharma Oy
Puh/Tel: +358 407024992

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru pacient

MATEVER 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă levetiracetam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Matever și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Matever
3. Cum se administrează Matever
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Matever
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Matever și pentru ce se utilizează

Levetiracetam este un medicament antiepileptic (un medicament utilizat pentru tratamentul crizelor convulsive epileptice).

Matever este utilizat:

- ca tratament unic într-o anumită formă de epilepsie, la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 16 ani. Epilepsia este o afecțiune în care pacienții au crize convulsive (convulsii) repetate. Levetiracetam este utilizat pentru forma de epilepsie în care convulsiile afectează inițial o singură parte a creierului, dar care se pot extinde apoi către zone mai mari în ambele jumătăți ale creierului (crize convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară). Levetiracetam v-a fost prescris de medicul dumneavoastră pentru a scădea numărul crizelor convulsive.
- ca tratament adăugat, asociat altui medicament antiepileptic pentru:
 - crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare, la adulți, adolescenți, și copii începând cu vârsta de 4 ani.
 - crizele convulsive mioclonice (contracții scurte, ca un șoc, ale unui mușchi sau ale unui grup de mușchi) la adulți și adolescenți cu epilepsie mioclonică juvenilă.
 - crizele convulsive tonico-clonice primar generalizate (crize convulsive majore, incluzând pierderea cunoștinței) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie generalizată idiopatică (tipul de epilepsie despre care se crede că are o cauză genetică).

Matever concentrat pentru soluție perfuzabilă este o alternativă pentru pacienții la care administrarea orală nu este temporar posibilă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Matever

Nu luați Matever

- Dacă sunteți alergic la levetiracetam, la derivați de pirolidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Matever, adresați-vă medicului dumneavoastră

- Dacă aveți probleme cu rinichii, urmați sfatul medicului dumneavoastră. Acesta poate decide dacă doza administrată trebuie modificată.
- Dacă observați o încetinire a creșterii sau o dezvoltare pubertară anormală la copilul dumneavoastră, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- La un număr mic de pacienți tratați cu medicamente antiepileptice precum Matever s-a constatat apariția unor gânduri de auto-vătămare sau de sinucidere. Dacă aveți orice simptom de depresie și/sau ideea de suicidare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- Dacă o rudă a dumneavoastră sau dumneavoastră aveți istoric medical de bătăi neregulate ale inimii (vizibil pe electrocardiogramă) sau dacă aveți o boală și/sau luați un tratament care vă predispune la bătăi neregulate ale inimii sau la dezechilibre electrolitice.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vreuna dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau durează mai mult de câteva zile:

- Gânduri anormale, senzație de iritare sau reacție mai agresivă decât de obicei sau dacă dumneavoastră sau familia și prietenii observați schimbări importante ale dispoziției sau comportamentului.
- Agravarea epilepsiei
Cricile convulsive dumneavoastră epileptice se pot agrava în cazuri rare sau pot apărea mai des, în principal în prima lună după începerea tratamentului sau creșterea dozei. Dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome noi în timp ce luați Matever, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Copii și adolescenți

- Matever nu este indicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani ca tratament unic (monoterapie).

Matever împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Nu luați macrogol (un medicament utilizat ca laxativ) cu o oră înainte și o oră după luarea levetiracetamului, deoarece aceasta poate avea ca rezultat pierderea efectului.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Levetiracetamul se poate utiliza în timpul sarcinii doar dacă, după o evaluare atentă, medicul dumneavoastră consideră necesar acest lucru.

Nu trebuie să opriți tratamentul fără a discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Riscul unor defecte (malformații) la naștere pentru făt nu poate fi complet exclus.

Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Matever vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi orice unelte sau utilaje, deoarece vă poate provoca stare de somnolență. Aceasta se întâmplă îndeosebi la începutul tratamentului sau după creșterea dozei. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când nu se stabilizează că abilitatea dumneavoastră pentru aceste activități nu este afectată.

Matever conține sodiu

Acest medicament conține 57,21 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare doză unică maximă. Aceasta este echivalentă cu 2,86% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum se administrează Matever

Matever se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă de către un medic sau o asistentă medicală.

Matever trebuie administrat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara, la aproximativ același moment al zilei.

Administrarea intravenoasă este o alternativă pentru administrarea orală.

Conversia la administrarea orală sau de la administrarea orală, sub formă de comprimate filmate sau soluție orală, la administrarea intravenoasă poate fi făcută direct, fără ajustarea dozelor. Doza zilnică totală și frecvența de administrare pot fi păstrate.

Terapie adăugată și monoterapie (începând cu vârsta de 16 ani)

Adulți (≥ 18 ani) și adolescenți (12-17 ani), cu greutate de 50 kg sau peste:

Doza recomandată este cuprinsă între 1 000 mg și 3 000 mg zilnic.

Când veți începe să luați Matever, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică în primele 2 săptămâni, apoi vă va prescrie cea mai mică doză zilnică.

Dozele recomandate la copii (între 4 și 11 ani) și adolescenți (12 - 17 ani) cu greutate sub 50 kg:

Doza recomandată este cuprinsă între 20 mg pe kg greutate corporală și 60 mg pe kg greutate corporală zilnic.

Modul și calea de administrare

Matever este pentru administrare intravenoasă. Doza recomandată trebuie să se dilueze în cel puțin 100 ml solvent compatibil și se administrează în perfuzie cu durată de 15 minute.

Mai multe detalii privind indicațiile de utilizare, destinate medicilor și asistentelor medicale, sunt expuse la pct. 6.

Durata tratamentului

- Nu există experiență legată de administrarea intravenoasă a levetiracetamului pentru o perioadă mai mare de 4 zile.

Dacă încetați să luați Matever

Similar altor medicamente antiepileptice, întreruperea tratamentului cu Matever trebuie făcută treptat, pentru a evita creșterea numărului de crize.

Numai medicul poate decide întreruperea tratamentului cu Matever și vă va instrui în legătură cu modul în care se face aceasta, prin scăderea gradată a dozei administrate

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat serviciu de urgență, dacă manifestați:

- slăbiciune, leșin sau amețeli sau aveți dificultate la respirație, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice grave (anafilactice)
- umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului (edem Quincke)
- simptome asemănătoare gripei și o erupție pe față, urmată de o erupție extinsă pe piele, însoțită de febră, valori crescute ale enzimelor hepatice observate la analizele de sânge și o creștere a unui tip de globule albe din sânge (eozinofilie) și mărire a ganglionilor limfatici (erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice [DRESS])

- simptome cum ar fi un volum redus de urină, oboseală, greață, vărsături, confuzie și umflare la nivelul picioarelor, gleznelor sau tălpilor, deoarece acest lucru poate fi un semn de scădere bruscă a funcției rinichilor
- o erupție pe piele care se poate manifesta sub formă de vezicule care arată ca niște ținte mici (pete centrale închise la culoare înconjurate de o zonă palidă, cu un inel întunecat în jurul marginii) (eritem polimorf)
- o erupție generalizată, cu vezicule și descumare a pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (sindrom Stevens-Johnson)
- o formă mai severă de erupție pe piele, care provoacă descumare a pielii pe mai mult de 30 % din suprafața corpului (necroză epidermică toxică)
- semne de modificări psihice grave sau cazul în care cineva din jurul tău observă semne de confuzie, somnolență (sommn), amnezie (pierdere a memoriei), tulburări de memorie (uitare), comportament anormal sau alte semne neurologice, inclusiv mișcări involuntare sau necontrolate. Acestea ar putea fi simptome ale unei encefalopatii.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt nazofaringită, somnolență, durere de cap, oboseală și amețeli. La începutul tratamentului sau la creșterea dozei unele reacții adverse, cum sunt somnolența, oboseala și amețelile pot fi mai frecvente. Acestea vor diminua în timp.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- rinofaringită;
- somnolență, dureri de cap.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- anorexie (lipsa poftei de mâncare);
- depresie, ostilitate sau agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate sau iritabilitate;
- convulsii, tulburări de echilibru, amețeli (senzație de dezechilibru), letargie (lipsă de energie și entuziasm), tremor (tremurături involuntare);
- vertij (senzație de învârtire);
- tuse;
- dureri abdominale, diaree, dispepsie (indigestie), vărsături, greață;
- erupții trecătoare pe piele;
- astenie/fatigabilitate (oboseală).

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- număr scăzut de plachete sanguine, număr scăzut de globule albe în sânge;
- scădere în greutate, creștere în greutate;
- tentativă de sinucidere și gânduri de sinucidere, tulburări mintale, comportament anormal, halucinații, furie, confuzie, atac de panică, instabilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație;
- amnezie (pierderea memoriei), afectare a memoriei (uitare), coordonare anormală/ataxie (afectarea mișcărilor coordonate), parestezii (furnicături), tulburări de atenție (incapacitate de concentrare);
- diplopie (vedere dublă), vedere încețoșată;
- valori ridicate/anormale ale unor teste ale funcției ficatului;
- cădere a părului, eczeme, mâncărime;
- slăbiciune musculară, mialgie (dureri musculare);
- leziuni.

Rare pot afecta până la 1 din 1 000 persoane

- infecții;
- număr scăzut al tuturor tipurilor de celule din sânge;
- reacții alergice severe (DRESS, reacție anafilactică [reacție alergică severă și importantă], edem Quincke [umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului]);
- scăderea concentrației de sodiu din sânge;

- sinucidere, tulburări de personalitate (probleme de comportament), tulburări de gândire (gândire înceată, incapacitate de concentrare);
- delir;
- encefalopatie (vezi subpunctul „Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră” pentru o descriere detaliată a simptomelor);
- crizele convulsive se pot agrava sau pot apărea mai des;
- spasme musculare necontrolate care afectează capul, trunchiul și membrele, dificultăți de controlare a mișcărilor, hiperkinezie (hiperactivitate);
- modificare a ritmului bătăilor inimii (electrocardiogramă);
- pancreatită;
- insuficiență hepatică, hepatită;
- scădere bruscă a funcției renale;
- erupții trecătoare pe piele care pot forma vezicule și se prezintă ca niște mici ținte (puncte centrale închise la culoare, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel închis la culoare în jurul marginii) (*eritem multiform*), o erupție întinsă cu vezicule și piele care se descuamează, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și zonei genitale (*sindromul Stevens-Johnson*) și o formă mai severă care cauzează descuamarea pielii la peste 30% din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*);
- rabdmioliză (distrugere a țesutului muscular) și creștere asociată a valorilor creatinfosfokinazei în sânge. Frecvența de manifestare este semnificativ mai mare la pacienții japonezi, în comparație cu pacienții non-japonezi;
- șchiopătare sau dificultăți de mers;
- combinație de febră, rigiditate musculară, tensiune arterială și ritm al bătăilor inimii instabile, confuzie, nivel scăzut de conștiență (pot fi semne ale unei tulburări numite *sindrom neuroleptic malign*). Prevalența este semnificativ mai mare la pacienții de origine japoneză în comparație cu pacienții care nu sunt de origine japoneză.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Matever

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după „EXP:”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Matever

Substanța activă este levetiracetam. Fiecare ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține levetiracetam 100 mg.

Celelalte componente ale Matever sunt: acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Matever și conținutul ambalajului

Matever concentrat pentru soluție perfuzabilă (Matever concentrat) este un lichid limpede, incolor, steril.

Flacoanele a 5 ml Matever concentrat sunt ambalate în cutii a câte 10 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 66 64 805-806

Österreich

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Makpharm d.o.o.

Tel: +385 1 4840 342

România

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ireland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija

Lenis farmacevtika d.o.o

Tel.: +386 1 235 07 00

Ísland

Pharmathen S.A.

Sími: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.

Tel: +420 220 400 391

Italia

Suomi/Finland

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

Orion Corporation
Puh/Tel: +358 10 4261

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

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Indicațiile pentru utilizarea corectă a Matever sunt prezentate la pct. 3.

Un flacon Matever concentrat conține levetiracetam 500 mg (5 ml concentrat a 100 mg/ml). Pentru modalitatea de preparare și administrare a concentratului Matever în doză zilnică totală de 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg sau 3 000 mg, divizată în două prize, a se vedea tabelul 1.

Tabel 1. Prepararea și administrarea concentratului Matever

Doza	Volum extras	Volum solvent	Durata perfuziei	Frecvența de administrare	Doză zilnică totală
250 mg	2,5 ml (jumătate flacon a 5ml)	100 ml	15 minute	De două ori/zi	500 mg/zi
500 mg	5 ml (un flacon a 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori/zi	1 000 mg/zi
1 000 mg	10 ml (două flacoane a câte 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori/zi	2 000 mg/zi
1 500 mg	15 ml (trei flacoane a câte 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori/zi	3 000 mg/zi

Acest medicament este pentru utilizare unică; orice cantitate din soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Perioada de valabilitate după deschidere: din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după diluare. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la 2 - 8°C, decât în cazul în care diluția a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Matever concentrat este compatibil fizic și stabil chimic pentru cel puțin 24 ore la temperaturi de 15-25°C, atunci când este amestecat cu solvenții următori și se păstrează în pungi de PVC.

Solvenți:

- Soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9%)
- Soluție injectabilă de Ringer lactat
- Soluție injectabilă de glucoză 5%