

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Matever 250 mg filmom obalené tablety
Matever 500 mg filmom obalené tablety
Matever 750 mg filmom obalené tablety
Matever 1000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Matever 250 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,0025 mg hliníkový lak oranžovej žlti (sunset yellow) (E110).

Matever 500 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Matever 750 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,08 mg hliníkový lak oranžovej žlti (sunset yellow) (E110).

Matever 1000 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3,8 mg monohydrát laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Matever 250 mg filmom obalené tablety

Modrá, podlhovastá, bikonvexná, filmom obalená tableta.

Matever 500 mg filmom obalené tablety

Žltá, podlhovastá, bikonvexná, filmom obalená tableta.

Matever 750 mg filmom obalené tablety

Ružová, podlhovastá, bikonvexná, filmom obalená tableta.

Matever 1000 mg filmom obalené tablety

Biela, podlhovastá, bikonvexná, filmom obalená tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Matever je indikovaný ako monoterapia pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 16 rokov s práve diagnostikovanou epilepsiou.

Matever je indikovaný ako prídavná terapia

- pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospelievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.
- pri liečbe myoklonických záchvatov u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.
- pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Parciálne záchvaty

Odporúčané dávkovanie pre monoterapiu (vo veku od 16 rokov) a doplnkovú liečbu je rovnaké; tak, ako je to uvedené nižšie.

Všetky indikácie

Dospelí (≥ 18 rokov) a dospelievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou

Začiatková terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denne. S touto dávkou možno začať v prvý deň liečby. Možno však podávať nižšiu začiatkovú dávku 250 mg dvakrát denne na základe posúdenia zníženia záchvatov oproti možným vedľajším účinkom lekárom. Tá sa môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne po dvoch týždňoch.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 250 mg alebo 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

Dospelievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou menej ako 50 kg a deti vo veku od 1 mesiaca

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, spôsob podania a silu podľa hmotnosti, veku a dávky. Úpravy dávkovania na základe hmotnosti nájdete v časti *Pediatrická populácia*.

Ukončenie liečby

Ak je potrebné liečbu levetiracetamom ukončiť, odporúča sa vysadzovať ho postupne (napr. u dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou vyššou ako 50 kg: znižovanie o 500 mg dvakrát denne, každé dva až štyri týždne, u dojčiat starších ako 6 mesiacov, detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 50 kg: dávka sa má znižovať maximálne o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne; u dojčiat (pod 6 mesiacov): zníženie dávky nemá presiahnuť 7 mg/kg dvakrát denne, každé 2 týždne).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (65 rokov a starší)

U starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri „Porucha funkcie obličiek“ nižšie).

Porucha funkcie obličiek

Denná dávka sa musí upraviť individuálne podľa funkcie obličiek.

Pre dospelých pacientov použite nasledovnú tabuľku a dávku upravte zodpovedajúcim spôsobom. Pri použití tejto tabuľky pre dávkovanie je potrebné stanoviť klírens kreatinínu (CL_{cr}) pacienta v ml/min. U dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je možné CL_{cr} v ml/min stanoviť z merania kreatinínu v sére (mg/dl) pomocou nasledovnej rovnice.

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140\text{-vek (roky)]} \times \text{hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{kreatinín v sére (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ u žien})$$

CL_{cr} sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (body surface area, BSA):

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

Úprava dávky u dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvencia
Normálna	≥ 80	500 až 1 500 mg dvakrát denne
Mierna	50-79	500 až 1 000 mg dvakrát denne
Stredne závažná	30-49	250 až 750 mg dvakrát denne
Závažná	< 30	250 až 500 mg dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek ⁽¹⁾	-	500 až 1 000 mg jedenkrát denne ⁽²⁾

⁽¹⁾ V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča podať úvodnú dávku 750 mg.

⁽²⁾ Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 250 až 500 mg.

U detí s poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť dávku levetiracetamu podľa funkcie obličiek, pretože klírens levetiracetamu závisí od funkcie obličiek. Toto odporúčanie je založené na štúdiu s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CL_{cr} v ml/min/1,73 m² je možné odhadnúť zo stanoveného sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospievajúcich, detí a dojčiatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Výška (cm) x ks}}{\text{Sérový kreatinín (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 pre donosené dojčatá vo veku do 1 roka; ks = 0,55 pre deti mladšie ako 13 rokov a dospievajúce dievčatá; ks = 0,7 pre dospievajúcich chlapcov

Úprava dávkovania pre dojčatá, deti a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvencia ⁽¹⁾	
		Dojčatá od 1 do 6 mesiacov	Dojčatá od 6 do 23 mesiacov, deti a dospievajúci s hmotnosťou do 50 kg
Normálna	≥ 80	7 až 21 mg/kg (0,07 až 0,21 ml/kg) dvakrát denne	10 až 30 mg/kg (0,1 až 0,3 ml/kg) dvakrát denne
Mierna	50-79	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) dvakrát denne	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) dvakrát denne
Stredne závažná	30-49	3,5 až 10,5 mg/kg (0,035 až 0,105 ml/kg) dvakrát denne	5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denne
Závažná	< 30	3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg) dvakrát denne	5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg) dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek	--	7 až 14 mg/kg (0,07 až 0,14 ml/kg) jedenkrát denne ^{(2) (4)}	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) jedenkrát denne ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam perorálny roztok sa má používať pre dávky nižšie ako 250 mg, pre dávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, kedy odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety.

⁽²⁾ V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

⁽³⁾ V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽⁴⁾ Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 3,5 až 7 mg/kg (0,035 až 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže klírens kreatinínu podhodnocovať insuficienciu obličiek. Preto sa pri klírens kreatinínu < 60 ml/min/1,73 m² odporúča znížiť dennú udržiavaciu dávku o 50 %.

Pediatrická populácia

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, balenie a silu podľa veku, hmotnosti a dávky.

Lieková forma tablety nie je prispôbená pre používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov. Perorálny roztok je uprednostňovaná lieková forma pre používanie u tejto populácie. Okrem toho dostupné sily tabliet nie sú vhodné pre začiatok liečby u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 25 kg, pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať tablety alebo pre podávanie dávok nižších ako 250 mg. Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch sa má použiť perorálny roztok.

Monoterapia

Bezpečnosť a účinnosť Mateveru u detí a dospievajúcich vo veku do 16 rokov ako monoterapia neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Dospievajúci (vo veku 16 a 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou s parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej s novo diagnostikovanou epilepsiou: Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou.

Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 6 až 23 mesiacov, deti (2 až 11 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg

Perorálny roztok je uprednostňovaná lieková forma pre používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov.

Levetiracetam perorálny roztok sa má u detí vo veku od 6 rokov použiť pre dávky nižšie ako 250 mg, predávky, ktoré nie sú násobkom 250 mg, kedy odporúčané dávkovanie nie je možné dosiahnuť podaním viacerých tabliet a u pacientov, ktorí nie sú schopní prehltáť tablety.

Pri všetkých indikáciách sa má použiť najnižšia účinná dávka. Začiatková terapeutická dávka u detí alebo dospievajúcich s hmotnosťou do 25 kg je 250 mg 2 krát denne, s maximálnou dávkou 750 mg 2 krát denne.

Dávka u detí s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých pri všetkých indikáciách. Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa *dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou* pri všetkých indikáciách.

Prídavná liečba pre dojčatá vo veku 1 až 6 mesiacov

Pre používanie u dojčiat je určená lieková forma perorálny roztok.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sa musia užívať perorálne, prehltáť s dostatočným množstvom tekutiny a možno ich užívať s jedlom alebo bez jedla. Po perorálnom užití môžete cítiť horkú chuť levetiracetamu. Denná dávka sa podáva v dvoch rovnakých čiastkových dávkach.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na iné deriváty pyrolidónu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek

Podávanie levetiracetamu pacientom s poruchou funkcie obličiek si môže vyžadovať úpravu dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa pred stanovením dávky odporúča posúdiť funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

Akútne poškodenie obličiek

Podávanie levetiracetamu bolo veľmi ziedkavo spojené s akútnym poškodením obličiek, ku ktorému došlo v časovom rozmedzí od niekoľkých dní až po niekoľko mesiacov.

Krvný obraz

V súvislosti s podávaním levetiracetamu boli popísané zriedkavé prípady zníženia hodnôt krvného obrazu (neutropénia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopenia a pancytopenia), zvyčajne na začiatku liečby. U pacientov s významnou slabosťou, horúčkou, rekurentnými infekciami alebo s poruchou zrážanlivosti krvi je vhodné skontrolovať celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

Samovražda

U pacientov liečených antiepileptikami (vrátane levetiracetamu) boli hlásené prípady samovraždy, pokusov o samovraždu, samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných,

placebom kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky depresie a/alebo samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade výskytu príznakov depresie a/alebo samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

Abnormálne a agresívne správanie

Levetiracetam môže spôsobiť psychotické príznaky a abnormálne správanie vrátane podráždenosti a agresivity. U pacientov liečených levetiracetamom je potrebné sledovať výskyt psychiatrických prejavov naznačujúcich významné zmeny nálady a/alebo osobnosti. V prípade spozorovania tohto správania je potrebné zvážiť úpravu liečby alebo postupné ukončenie liečby. V prípade zvažovania ukončenia liečby, pozri časť 4.2.

Zhoršenie záchvatov

Rovnako ako pri iných typoch antiepileptík, levetiracetam môže zriedkavo zvyšovať frekvenciu záchvatov alebo ich závažnosť. Tento paradoxný účinok bol hlásený väčšinou počas prvého mesiaca po začatí liečby levetiracetamom alebo po zvýšení dávky, pričom po prerušení liečby alebo znížení dávky bol reverzibilný. V prípade zhoršenia epilepsie majú byť pacienti poučení, aby sa okamžite poradili so svojím lekárom.

Predĺžený QT interval v elektrokardiograme

Počas postmarketingového sledovania boli pozorované zriedkavé prípady predĺženého QT intervalu v EKG. Vyžaduje sa opatrnosť pri používaní levetiracetamu u pacientov s predĺženým QTc intervalom, u pacientov súbežne liečených liekmi ovplyvňujúcimi QTc interval alebo u pacientov s už existujúcim relevantným ochorením srdca alebo s poruchami elektrolytov.

Pediatrická populácia

Lieková forma tablety nie je prispôbená na používanie u dojčiat a detí vo veku do 6 rokov.

Dostupné údaje u detí nenaznačili vplyv na rast a pubertu. Avšak dlhodobé účinky u detí na schopnosť učiť sa, inteligenciu, rast, endokrinnú funkciu, pubertu a plodnosť sú naďalej neznáme.

Pomocné látky

Matever 250 mg, 750 mg filmom obalené tablety obsahuje farbivo E110, ktoré môže spôsobiť alergické reakcie.

Matever 1000 mg filmom obalené tablety obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antiepileptiká

Predmarketingové údaje z klinických štúdií vykonaných na dospelých ukazujú, že levetiracetam nemá vplyv na sérové koncentrácie už podávaných antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigín, gabapentín a primidon) a že tieto antiepileptiká neovplyvnili farmakokinetiku levetiracetamu.

Rovnako ako u dospelých, ani u detských a dospievajúcich pacientov užívajúcich až do 60 mg/kg/deň levetiracetamu nie je žiadny dôkaz klinicky významných liekových interakcií.

Retrospektívne hodnotenie farmakokinetických interakcií u detí a dospievajúcich s epilepsiou (4 až 17 rokov) potvrdilo, že prídavná liečba s perorálne podávaným levetiracetamom neovplyvnila sérové koncentrácie v rovnovážnom stave súbežne podávaného karbamazepínu a valproátu. Avšak údaje naznačujú o 20 % vyšší klírens levetiracetamu u detí užívajúcich enzýmy indukujúce antiepileptiká. Úprava dávky sa nevyžaduje.

Probenecid

Zistilo sa, že probenecid (500 mg štyrikrát denne), blokátor renálnej tubulárnej sekrécie, inhibuje renálny klírens primárneho metabolitu, nie však levetiracetamu. Koncentrácia uvedeného metabolitu však zostáva nízka.

Metotrexát

Pri súčasnom podávaní levetiracetamu a metotrexátu bolo hlásené zníženie klírnsu metotrexátu, čo vedie k zvýšeniu (predĺženiu) doby koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxické hladiny. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi by mali byť starostlivo monitorované u pacientov, ktorí užívajú súčasne oba lieky.

Perorálne kontraceptíva a iné farmakokinetické interakcie

Levetiracetam v dávke 1 000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2 000 mg denne nemal vplyv na farmakokinetiku digoxínu a warfarínu; protrombínové časy sa nezmenili. Súbežné podávanie s digoxínom, perorálnymi kontraceptívami a warfarínom neovplyvnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

Laxatíva

Zaznamenali sa izolované prípady zníženej účinnosti levetiracetamu pri podávaní osmotického laxatíva makrogolu súbežne s perorálnym levetiracetamom. Preto sa makrogol nemá užívať perorálne počas jednej hodiny pred užitím levetiracetamu a počas jednej hodiny po jeho užití.

Jedlo a alkohol

Jedlo neovplyvnilo rozsah vstrebávania levetiracetamu, ale rýchlosť vstrebávania sa mierne znížila. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o interakcii levetiracetamu s alkoholom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené odborným lekárom. Keď žena plánuje otehotnieť, liečba levetiracetamom sa musí prehodnotiť. Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, je nutné sa vyvarovať náhlemu prerušeniu liečby levetiracetamom, pretože to môže viesť k záchvatom typu „breakthrough“, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu a nenarodené dieťa. Vždy keď je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože liečba viacerými antiepileptikami môže súvisieť s vyšším rizikom kongenitálnych malformácií v porovnaní s monoterapiou, v závislosti od pridružených antiepileptík.

Gravidita

Veľké množstvo postmarketingových údajov o tehotných ženách liečených levetiracetamom v monoterapii (viac ako 1 800, pričom u viac ako 1 500 z nich liečba prebiehala počas prvého trimestra), nenaznačujú zvýšenie rizika väčších kongenitálnych malformácií. K dispozícii sú len obmedzené dôkazy o vývoji nervovej sústavy detí, vystavených monoterapii levetiracetamu *in utero*. Súčasné epidemiologické štúdie (približne u 100 detí) však nenaznačujú zvýšené riziko porúch alebo oneskorení neurologického vývoja.

Levetiracetam možno používať počas gravidity, ak je táto liečba po dôkladnom posúdení považovaná za klinicky potrebnú. V takom prípade sa odporúča najnižšia účinná dávka.

Fyziologické zmeny počas gravidity môžu ovplyvniť koncentráciu levetiracetamu. Počas gravidity bol pozorovaný pokles plazmatickej koncentrácie levetiracetamu. Tento pokles je výraznejší počas tretieho trimestra (do 60 % východiskovej hodnoty koncentrácie pred graviditou). Pre gravidnú ženu liečenú levetiracetamom sa má zabezpečiť adekvátny klinický manažment.

Dojčenie

Levetiracetam sa vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa preto neodporúča. Avšak, v prípade, že je liečba levetiracetamom potrebná počas dojčenia, pomer prínosu/rizika liečby sa má zvážiť vzhľadom k významu dojčenia.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Levetiracetam má zanedbateľný alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnú rozdielnu individuálnu citlivosť niektorí pacienti môžu najmä na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky pociťovať ospalosť alebo iné symptómy v súvislosti s centrálnym nervovým systémom. Preto sa u týchto pacientov odporúča opatrnosť pri vykonávaní náročných aktivít, napr. pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že ich schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngitída, somnolencia, bolesť hlavy, únava a závrat. Profil nežiaducich reakcií uvedený nižšie vychádza z analýzy združených placebom kontrolovaných klinických skúšaní so všetkými skúmanými indikáciami s celkovým počtom 3 416 pacientov liečených levetiracetamom. Tieto údaje sú doplnené o používanie levetiracetamu v zodpovedajúcom nezaslepenom predĺžení štúdií rovnako ako zo sledovania po uvedení lieku na trh. Profil bezpečnosti levetiracetamu je celkovo podobný vo všetkých vekových skupinách (dospelí, detskí a dospievajúci pacienti) a vo všetkých schválených epileptických indikáciách.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách (u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat > 1 mesiac) a z postmarketingových skúseností sú uvedené v nasledujúcej tabuľke podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa klesajúcej závažnosti a ich frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

<u>TOS MedDRA</u>	<u>Kategória frekvencie</u>			
	<u>Veľmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Menej časté</u>	<u>Zriedkavé</u>
<u>Infekcie a nákazy</u>	Nazofaryngitída			Infekcia
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>			Trombocytopenia, leukopénia	Pancytopenia, neutropénia, a granulocytóza
<u>Poruchy imunitného systému</u>				Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS), hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie)
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>		Anorexia	Zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti	Hyponatriémia
<u>Psychické poruchy</u>		Depresia, hostilita/ a gresivita, anxieta, insomnie, nervozita/podráždenosť	Pokus o samovraždu, myšlienky na samovraždu, psychotická porucha, abnormálne správanie,	Dokonaná samovražda, porucha osobnosti, nezvyčajné myslenie, delírium

			halucinácia, hnev, stav zmätenosti, panický záchvat, citová labilita/kolísanie nálady, agitácia	
<u>Poruchy nervového systému</u>	Somnolencia, bolesť hlavy	Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor	Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti	Choreoatetóza, dyskineza, hyperkinéza, porucha chôdze, encefalopatia, zhoršenie záchvatov, neuroleptický ma ligny syndróm*
<u>Poruchy oka</u>			Diplopia, rozmazané videnie	
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Vertigo		
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>				Predĺžený QT v elektrokardiograme
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>		Kašeľ		
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>		Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea		Pankreatitída
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>			Abnormálne testy pečenej funkcie	Zlyhanie pečene, hepatitída ⁽¹⁾
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>		Vyrážka	Alopécia, ekzém, pruritus	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevens-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>			Svalová slabosť, myalgia	Rabdomyolýza a zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi*
Poruchy obličiek a močových ciest				Akútne zlyhanie obličiek
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>		Asténia/únava		
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>			Úraz	

*Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Riziko anorexie je vyššie, keď sa levetiracetam podáva súbežne s topiramátom.
V niekoľkých prípadoch alopecie sa po vysadení levetiracetamu pozorovala úprava stavu.
V niektorých prípadoch pancytopenie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

Prípady encefalopatie sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo celkovo 190 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných a nezaslepených predĺženiach štúdií, z ktorých šesťdesiat pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U pacientov vo veku 4-16 rokov bolo celkovo 645 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách a nezaslepenom predĺžení štúdií, z ktorých 233 pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U oboch týchto pediatrických vekových rozmedzí boli tieto údaje doplnené o skúsenosti s používaním levetiracetamupo uvedení lieku na trh.

Navyše 101 dojčiat vo veku do 12 mesiacov bolo liečených v postregistračnej štúdiu bezpečnosti. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky pre dojčatá s epilepsiou mladšie ako 12 mesiacov.

Profil nežiaducich reakcií levetiracetamu je celkovo podobný vo vekových skupinách a v schválených epileptických indikáciách. Výsledky bezpečnosti u detských a dospelých pacientov v placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa zhodovali s profilom bezpečnosti levetiracetamu u dospelých s výnimkou behaviorálnych a psychiatrických nežiaducich reakcií, ktoré boli častejšie u detí ako u dospelých. U detí a dospelých vo veku 4 až 16 rokov bolo vracanie (veľmi časté, 11,2 %), agitácia (časté, 3,4 %), kolísanie nálady (časté, 2,1 %), afektová labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormálne správanie (časté, 5,6 %) a letargia (časté, 3,9 %) hlásené častejšie ako u iných vekových rozmedzí alebo v celkovom profile bezpečnosti.

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná pediatrická štúdia bezpečnosti s non-inferiornym dizajnom hodnotila kognitívne a neuropsychologické účinky levetiracetamu u detí vo veku 4 až 16 rokov s parciálnymi záchvatmi. Bolo konštatované, že levetiracetam sa neodlišoval (nebol inferiorný) od placeba, pokiaľ ide o zmenu od východiskového stavu v skóre Leiter-R na pozornosť a pamäť, zloženom skóre k hodnoteniu pamäti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score) u populácie splňujúcej protokol štúdie. Výsledky týkajúce sa behaviorálneho a emočného fungovania naznačovali u pacientov liečených levetiracetamom zhoršenie, pokiaľ ide o agresívne správanie, čo bolo merané štandardizovaným a systematickým spôsobom s použitím overeného nástroja (CBCL -Achenbach Child Behavior Checklist; Achenbachov kontrolný zoznam správania detí). Avšak, u jedincov, ktorí užívali levetiracetam v dlhodobej nezaslepenej následnej štúdiu, nedošlo v priemere k zhoršeniu behaviorálneho a emočného fungovania; obzvlášť miery agresívneho správania neboli horšie oproti východiskovému stavu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Po predávkovaní levetiracetamom sa pozorovala somnolencia, nepokoj, agresia, znížený stupeň vedomia, depresia dýchania a kóma.

Liečba predávkovania

Po akútnom predávkovaní možno vyprázdniť žalúdok výplachom žalúdka alebo vyvolaním vracania. Neexistuje žiadne špecifické antidotum levetiracetamu. Liečba predávkovania má byť symptomatická a môže zahŕňať hemodialýzu. Účinnosť vylučovania levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárneho metabolitu 74 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX14.

Liečivo levetiracetam je pyrrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidín acetamid), chemicky nesúvisiaci s liečivami v súčasných antiepileptikách.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku levetiracetamu nebol doposiaľ celkom objasnený. Pokusy *in vitro* a *in vivo* napovedajú, že levetiracetam neovplyvňuje ani základné charakteristiky buniek ani normálny prenos nervových vzruchov.

In vitro štúdie ukazujú, že levetiracetam ovplyvňuje hladinu Ca^{2+} v neurónoch čiastočnou inhibíciou kalciových kanálov typu N a znížením uvoľňovania Ca^{2+} z intracelulárnych zásob v neurónoch. Levetiracetam navyše čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycinových kanálov spôsobené zinkom a β -karbolíni. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hľadavcov. Špecifickým väzbovým miestom je synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorý je považovaný za súčasť procesov fúzie a exocytózy vezikul s neurotransmitermi. Levetiracetam a jeho analógy majú rôznu afinitu k väzbe na synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorá koreluje s ich potenciálom k zábrane vzniku záchvatov v audiogénnych modeloch u myši. Uvedený nález napovedá tomu, že interakcia medzi levetiracetamom a synaptickým vezikulárnym proteínom 2A by mohla prispievať k antiepileptickému mechanizmu účinku lieku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu pred záchvatmi vo veľkom počte zvieracích modelov parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov bez toho, že by mal pro-konvulzívne účinky. Primárny metabolit je neaktívny.

Účinok pri parciálnej i generalizovanej epilepsii (epileptiformný výboj /fotoparoxyzmálna odpoveď) u človeka potvrdil široké spektrum stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prídavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 1 mesiaca s epilepsiou.

U dospelých sa účinnosť levetiracetamu dokázala v troch dvojito-zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách pri 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 mg/deň podávaných v 2 rozdelených dávkach s dĺžkou liečby do 18 týždňov. V sumárnej analýze bolo percento pacientov, ktorí dosiahli 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov na týždeň v porovnaní s východiskovým stavom pri stabilnej dávke (12/14 týždňov), 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientov s 1 000, 2 000 alebo 3 000 mg levetiracetamu a 12,6 % u pacientov s placebom.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vek 4 až 16 rokov) sa účinnosť levetiracetamu stanovila v dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii, do ktorej bolo zaradených 198 pacientov a malo dĺžku liečby 14 týždňov. V tejto štúdii pacienti užívali levetiracetam vo fixnej dávke 60 mg/kg/deň (s dávkovaním dvakrát denne).

44,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za týždeň v porovnaní s východiskovým stavom. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 11,4 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,2 % nemalo záchvat minimálne 1 rok.

U pediatrických pacientov (vo veku 1 mesiac až 4 roky) bola stanovená účinnosť levetiracetamu v dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií, ktorá zahrňovala 116 pacientov a liečba trvala 5 dní. V tejto štúdií dostávali pacienti dennú dávku 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg alebo 50 mg/kg perorálneho roztoku na základe titračného rozpisu podľa veku. V tejto štúdií bola použitá dávka 20 mg/kg/deň titrovaná na 40 mg/kg/deň pre dojčatá vo veku jeden mesiac až 6 mesiacov, a dávka 25 mg/kg/deň titrovaná na 50 mg/kg/deň pre deti vo veku 6 mesiacov až 4 roky. Celková denná dávka bola podávaná dvakrát denne.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola miera odpovede na liečbu (percento pacientov s ≥ 50 % poklesom priemernej dennej frekvencie parciálnych záchvatov od východiskového stavu), ktorá bola hodnotená zaslepene centrálnym hodnotiteľom s použitím 48-hodinového video EEG záznamu. Analýza účinnosti pozostávala zo 109 pacientov, ktorí mali najmenej 24 hodín video EEG záznamu v oboch obdobiach, východiskovom aj testovacom. 43,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov liečených placebo boli považovaní za respondentov. Výsledky sa zhodujú naprieč vekovými skupinami. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 8,6 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,8 % bolo bez záchvatov minimálne 1 rok. 35 dojčiat s parciálnymi záchvatmi vo veku menej ako 1 rok bolo liečených v placebo kontrolovaných štúdiách, kde len 13 pacientov bolo vo veku <6 mesiacov.

Monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u pacientov vo veku od 16 rokov s novo diagnostikovanou epilepsiou.

Účinnosť levetiracetamu v monoterapii bola preukázaná v dvojito zaslepenej paralelnej skupine „non-inferiority“ v porovnaní s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (CR) u 576 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších s novo alebo nedávno diagnostikovanou epilepsiou. U pacientov sa mohli vyskytovať len nevyprovokované parciálne záchvaty alebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti boli randomizovaní na liečbu karbamazepínom CR 400 – 1 200 mg/deň alebo levetiracetamom 1 000 – 3 000 mg/deň, dĺžka liečby bola do 121 týždňov v závislosti od reakcie. Šesťmesačné obdobie bez výskytu záchvatov sa dosiahlo u 73,0 % pacientov liečených levetiracetamom a 72,8 % pacientov liečených karbamazepínom CR; upravená absolútna diferenciacia medzi liečbami bola 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Viac ako polovica jedincov nemala záchvaty 12 mesiacov (56,6 % jedincov s levetiracetamom a 58,5 % s karbamazepínom CR).

V štúdií odrážajúcej klinickú prax bolo možné u obmedzeného počtu pacientov, ktorí reagovali na prídavnú liečbu levetiracetamom (36 dospelých pacientov zo 69), vysadiť súbežnú antiepileptickú liečbu.

Prídavná terapia na liečbu myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej štúdií s trvaním 16 týždňov u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiou s myoklonickými záchvatmi s rôznymi syndrómami. Väčšina pacientov mala výskyt juvenilnej myoklonickej epilepsie. V tejto štúdií bola dávka levetiracetamu 3 000 mg/deň podávaná v 2 rozdelených dávkach. 58,3 % pacientov liečených levetiracetamom a 23,3 % pacientov s placebo malo minimálne 50 % zníženie denných myoklonických záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 28,6 % pacientov nemalo myoklonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 21,0 % nemalo myoklonické záchvaty minimálne 1 rok.

Prídavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v 24-týždňovej dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej štúdií, do ktorej boli zaradení dospelí, dospievajúci a obmedzený počet detí, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými (PGTC) záchvatmi s rôznymi syndrómami (juvenilná myoklonická epilepsia, juvenilná absencia epilepsie, absencia

epilepsie v detstve alebo epilepsia s Grand Mal záchvatmi pri prebudení). V tejto štúdii bola dávka levetiracetamu 3 000 mg/deň pre dospelých a dospievajúcich alebo 60 mg/kg/deň pre deti podávaná v 2 rozdelených dávkach.

72,2 % pacientov liečených levetiracetamom a 45,2 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie PGTC záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 47,4 % pacientov nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 31,5 % nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 1 rok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levetiracetam je vysoko rozpustná látka s vysokou schopnosťou prieniku. Farmakokinetický profil je lineárny pri nízkej intra- i interindividuálnej variabilite. Pri opakovanom podávaní sa nemení klírens. Nie sú žiadne dôkazy o akejkoľvek príslušnej variabilite medzi pohlaviami, rasami alebo cirkadiálnej variabilite. Farmakokinetický profil zdravých dobrovoľníkov a pacientov s epilepsiou je porovnateľný.

Vzhľadom na úplné a lineárne vstrebávanie možno predvídať plazmatické hladiny z perorálnej dávky levetiracetamu, vyjadrenej v mg/kg telesnej hmotnosti. Plazmatické hladiny levetiracetamu teda nie je potrebné monitorovať.

Bola preukázaná významná korelácia medzi koncentraciami v slinách a v plazme u dospelých a detí (pomer koncentrácií v slinách/v plazme sa pohybuje v rozmedzí od 1 do 1,7 hodiny pre perorálnu tabletu a 4 hodiny po podaní pre perorálny roztok).

Dospelí a dospievajúci

Absorpcia

Levetiracetam sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom užití sa blíži ku 100 %.

Maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu 1,3 hodiny po podaní dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po dvoch dňoch pri dávkovacom režime dvakrát denne.

Maximálne koncentrácie (C_{max}) sú zvyčajne 31 $\mu\text{g/ml}$ po jednorazovej dávke 1 000 mg a 43 $\mu\text{g/ml}$ po opakovanej dávke 1 000 mg dvakrát denne.

Rozsah vstrebávania nezávisí od dávky a nie je ovplyvnený podaním jedla.

Distribúcia

Nie sú dostupné žiadne údaje o distribúcii v tkanivách ľudí.

Levetiracetam a ani jeho primárny metabolit sa vo významnej miere neviažu na bielkoviny v plazme (< 10 %).

Distribučný objem levetiracetamu je približne 0,5 až 0,7 l/kg, čo je hodnota blízka celkovému objemu vody v organizme.

Biotransformácia

Levetiracetam sa u ľudí extenzívne nemetabolizuje. Hlavnou metabolickou cestou (24 % dávky) je enzýmová hydrolýza acetamidovej skupiny. Izoenzýmy pečeneového cytochrómu P450 nepodporujú vznik primárneho metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidovej skupiny bola merateľná vo veľkom počte tkanív vrátane krviniek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neúčinný.

Stanovili sa tiež dva menej významné metabolity. Jeden sa získal hydroxyláciou pyrrolidónového kruhu (1,6 % dávky) a druhý otvorením pyrrolidónového kruhu (0,9 % dávky). Ďalšie neidentifikované zložky predstavovali iba 0,6 % dávky.

In vivo sa nezistila žiadna enantiomerová interkonverzia pri levetiracetame ani pri jeho primárnom metabolite.

In vitro sa zistilo, že levetiracetam a jeho primárny metabolit neinhibujú hlavné izoformy ľudského pečeneového cytochrómu P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronylových transferáz (UGT1A1 a UGT1A6) a epoxidovej hydroxylázy. Okrem toho levetiracetam neovplyvňuje *in vitro* glukuronidáciu kyseliny valproovej.

V kultúrach ľudských hepatocytov mal levetiracetam minimálny alebo žiadny účinok na CYP1A2, SULT1E1 alebo UGT1A1. Levetiracetam spôsoboval miernu indukciu CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakcii s perorálnymi kontraceptívami, digoxínom a warfarínom ukazujú, že *in vivo* sa neočakáva žiadna významná indukcia enzýmov. Preto je interakcia levetiracetamu s inými liečivami, alebo *naopak*, nepravdepodobná.

Eliminácia

Plazmatický polčas u dospelých bol 7±1 hodina a nelíšil sa ani podľa dávky, spôsobov podania ani pri opakovanom podávaní. Priemerný celkový systémový klírens bol 0,96 ml/min/kg.

Hlavnou cestou vylučovania bol moč, ktorým sa vylučovalo priemerne 95 % dávky (približne 93 % dávky sa vylúčilo do 48 hodín). Stolicou sa *vylúčilo* len 0,3 % dávky.

Kumulatívne vylučovanie levetiracetamu močom počas prvých 48 hodín dosiahlo 66 % dávky; v prípade jeho primárneho metabolitu 24 % dávky.

Renálny klírens levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg a pre ucb L057 je 4,2 ml/min/kg, čo ukazuje, že levetiracetam sa vylučuje glomerulárnou filtráciou s následnou tubulárnou reabsorpciou a že primárny metabolit sa okrem glomerulárnej filtrácie vylučuje aj aktívnou tubulárnou sekréciou.

Vylučovanie levetiracetamu koreluje s klírens kreatinínu.

Starší pacienti

U starších pacientov je polčas predĺžený približne o 40 % (10 až 11 hodín). Súvisí to so znížením funkcie obličiek u tejto populácie (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Zdanlivý systémový klírens levetiracetamu a jeho primárneho metabolitu koreluje s klírens kreatinínu. Preto sa odporúča upraviť udržiavaciu dennú dávku Mateveru podľa klírens kreatinínu u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U anurických dospelých jedincov s terminálnym štádiom zlyhania obličiek bol polčas medzi dialýzami približne 25 hodín a počas dialýzy približne 3,1 hodiny.

Frakčné vylučovanie levetiracetamu počas typickej 4-hodinovej dialýzy tvorilo 51 %.

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nedochádzalo k žiadnej významnej zmene klírens levetiracetamu. U väčšiny osôb so závažnou poruchou funkcie pečene bol klírens levetiracetamu znížený o vyše 50 % v dôsledku sprievodnej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Deti (4 až 12 rokov)

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky (20 mg/kg) deťom s epilepsiou (6-12 rokov) bol polčas levetiracetamu 6 hodín. Zdanlivý systémový klírens bol približne o 30 % vyšší než u dospelých s epilepsiou.

Po podaní opakovaných perorálnych dávok (20 až 60 mg/kg/deň) deťom s epilepsiou (4 až 12 rokov) sa levetiracetam rýchlo absorboval. Maximálna plazmatická koncentrácia sa pozorovala 0,5 až 1 hodinu po podaní. Pozorovalo sa lineárne a dávkovo úmerné zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií a plochy pod krivkou. Elimináčny polčas bol približne 5 hodín. Zdanlivý telesný klírens bol 1,1 ml/min/kg.

Dojčatá a deti (1 mesiac až 4 roky)

Po jednorazovom podaní dávky (20 mg/kg) 100 mg/ml perorálneho roztoku deťom s epilepsiou (1 mesiac až 4 roky) sa levetiracetam rýchlo absorboval a maximálne plazmatické koncentrácie sa pozorovali približne 1 hodinu po podaní. Farmakokinetické výsledky ukazujú kratší eliminačný polčas (5,3 hodiny) ako u dospelých (7,2 hodiny) a rýchlejší zdanlivý telesný klírens (1,5 ml/min/kg) ako u dospelých (0,96 ml/min/kg).

V populačnej farmakokinetickej analýze uskutočnenej u pacientov vo veku od 1 mesiaca do 16 rokov telesná hmotnosť významne korelovala so zdanlivým klírens (klírens sa zvyšoval so zvýšením telesnej hmotnosti) a so zdanlivým distribučným objemom. Na obidva parametre mal vplyv aj vek. Tento efekt bol zvýraznený u mladších dojčiat a ustupoval so zvyšujúcim sa vekom, pričom okolo 4. roku veku sa stal zanedbateľným.

V oboch farmakokinetických analýzách populácie došlo k asi 20 % zvýšeniu zdanlivého klírens levetiracetamu, keď bol levetiracetam podávaný spolu s antiepileptikami, ktoré indukujú enzýmy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce účinky nepozorované v klinických štúdiách, ale zistené u potkanov, a v menšom rozsahu u myší, pri expozícii hladinám, ktoré boli podobné expozičným hladinám u človeka a s potenciálnym významom pre použitie v klinickej praxi, boli pečenevé zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečenevé enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1 800 mg/kg/deň (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/deň. Pri dávke 3 600 mg/kg/deň došlo len v jednej z týchto dvoch EFV štúdií k nepatrnému zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému s hraničným nárastom počtu kostných zmien/menších anomálií. Nedošlo k žiadnemu ovplyvneniu mortality embryí ani k zvýšeniu výskytu malformácií. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) bola 3 600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela) a 1 200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/deň. Dávka 1 800 mg/kg/deň viedla k značnej toxicite u samíc- matiek a k zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému so zvýšeným výskytom plodov s kardiovaskulárnymi/kostrovými anomáliami. NOAEL bola < 200 mg/kg/deň pre samice- matky a 200 mg/kg/deň pre plody (rovnajúca sa maximálnej dennej dávke odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela). Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1 800 mg/kg/deň pre samice F0, rovnako ako pre prežitie, rast a vývoj mláďat F1 až do odstavenia (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela).

Štúdie s novorodencami a mláďatami u potkanov a psov nepreukázali žiadne nežiaduce účinky pri štandardných koncových ukazovateľoch vývoja a dozrievania v dávkach až do 1 800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela).

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Matever pravdepodobne nemá nepriaznivý vplyv na životné prostredie (pozri časť 6.6), ak sa používa podľa informácie o lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

Dihydrát hydrogén fosforečnanu vápenatého
Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón typ A
Hydroxypropylcelulóza (L)

Obal'ovacia vrstva

Matever 250 mg filmom obalené tablety

Náterová látka (modrá) skladajúci sa z:
Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec
Propylénglykol (E1520)
Indigo karmín hlinitý lak (E132)
Hliníkový lak oranžovej žlti (sunset yellow)(E110)
Hliníkový lak chinolínovej žlti (E104).

Matever 500 mg filmom obalené tablety

Náterová látka (žltý) skladajúci sa z:
Hydroxypropylcelulóza (E463)
Hypromelóza (E464)
Propylénglykol (E1520)
Hliníkový lak chinolínovej žlti (E104)
Kyselina sorbová (E200)
Sorbínátolát (E494)
Oxid titaničitý (E171)
Vanilín.

Matever 750 mg filmom obalené tablety

Náterová látka (oranžový) skladajúci sa z:
Hypromelóza (E464)
Indigo karmín hlinitý lak (E132)
Hliníkový lak oranžovej žlti(sunset yellow) (E110)
Červený oxid železitý (E172)
Makrogol/PEG 4000
Oxid titaničitý (E171).

Matever 1000 mg filmom obalené tablety

Náterová látka (biela) skladajúci sa z:
Hypromelóza (E464)
Monohydrát laktózy

Makrogol/PEG 4000
Oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Matever 250 mg filmom obalené tablety

Al/PVC/PE/PVDC blistre vložené do papierovej skladačky, ktorá obsahuje 20, 30, 50, 60, 100 a spoločné balenie obsahujúce 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet.

Matever 500 mg filmom obalené tablety

Al/PVC/PE/PVDC blistre vložené do papierovej skladačky, ktorá obsahuje 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 a spoločné balenie obsahujúce 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet.

Matever 750 mg filmom obalené tablety

Al/PVC/PE/PVDC blistre vložené do papierovej skladačky, ktorá obsahuje 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 a spoločné balenie obsahujúce 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet.

Matever 1000 mg filmom obalené tablety

Al/PVC/PE/PVDC blistre vložené do papierovej skladačky, ktorá obsahuje 10, 20, 30, 50, 60, 100 spoločné balenie obsahujúce 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Matever 250 mg filmom obalené tablety

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 filmom obalené tablety

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 filmom obalené tablety

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 filmom obalené tablety

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03. október 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. jún 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Matever 100 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml obsahuje 3,81 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry bezfarebný koncentrát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Matever je indikovaný ako monoterapia pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov s práve diagnostikovanou epilepsiou.

Matever je indikovaný ako prídavná terapia

- pri liečbe parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých dospievajúcich a detí vo veku od 4 rokov s epilepsiou.
- pri liečbe myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.
- pri liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

Matever koncentrát je alternatíva pre pacientov, u ktorých dočasne nie je realizovateľné perorálne podanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba Mateverom sa môže začať buď intravenóznym alebo perorálnym podaním.

Prechod z intravenózneho na perorálne podanie a naopak sa môže vykonať priamo bez titrácie.

Celková denná dávka a dávkovací interval sa má zachovať.

Parciálne záchvaty

Odporúčané dávkovanie pre monoterapiu (vo veku od 16 rokov) a doplnkovú liečbu je rovnaké; tak, ako je to uvedené nižšie.

Všetky indikácie

Dospelí (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou

Začiatková terapeutická dávka je 500 mg dvakrát denne. S touto dávkou možno začať v prvý deň liečby. Možno však podávať nižšiu začiatkovú dávku 250 mg dvakrát denne na základe posúdenia zníženia záchvatov oproti možným vedľajším účinkom lekárom. Tá sa môže zvýšiť na 500 mg dvakrát denne po dvoch týždňoch.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dennú dávku zvýšiť až na 1 500 mg dvakrát denne. Dávku je možné zvyšovať alebo znižovať o 250 mg alebo 500 mg dvakrát denne každé dva až štyri týždne.

Dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou menej ako 50 kg a deti vo veku od 4 rokov

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, spôsob podania a silu podľa hmotnosti, veku a dávky. Úpravy dávkovania na základe hmotnosti nájdete v časti *Pediatrická populácia*.

Trvanie liečby

Nie sú žiadne skúsenosti s intravenóznym podávaním levetiracetamu počas obdobia dlhšieho ako 4 dni.

Ukončenie liečby

Ak je potrebné liečbu levetiracetamom ukončiť, odporúča sa vysadzovať hopostupne (napr. u dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou vyššou ako 50 kg: znižovanie o 500 mg dvakrát denne, každé dva až štyri týždne, u dojčiat starších ako 6 mesiacov, detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 50 kg: dávka sa má znižovať maximálne o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne; u dojčiat (pod 6 mesiacov): zníženie dávky nemá presiahnuť 7 mg/kg dvakrát denne, každé 2 týždne).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (65 rokov a starší)

U starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri „Porucha funkcie obličiek“ nižšie).

Porucha funkcie obličiek

Denná dávka sa musí upraviť individuálne podľa funkcie obličiek.

Pre dospelých pacientov použite nasledovnú tabuľku a dávku upravte zodpovedajúcim spôsobom. Pri použití tejto tabuľky pre dávkovanie je potrebné stanoviť klírens kreatinínu (CL_{cr}) pacienta v ml/min. U dospelých a dospievajúcich s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je možné CL_{cr} v ml/min stanoviť z merania kreatinínu v sére (mg/dl) pomocou nasledovnej rovnice.

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140\text{-vek (roky)}] \times \text{hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{kreatinín v sére (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ u žien})$$

CL_{cr} sa potom prepočíta podľa nasledujúceho vzorca na plochu povrchu tela (body surface area, BSA):

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

Úprava dávky u dospelých a dospelievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvencia
Normálna	≥ 80	500 až 1 500 mg dvakrát denne
Mierna	50-79	500 až 1 000 mg dvakrát denne
Stredne závažná	30-49	250 až 750 mg dvakrát denne
Závažná	< 30	250 až 500 mg dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu ochorenia obličiek ⁽¹⁾	-	500 až 1 000 mg jedenkrát denne ⁽²⁾

⁽¹⁾ V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča podať prvú úvodnú dávku 750 mg.

⁽²⁾ Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 250 až 500 mg.

U detí s poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť dávku levetiracetamu podľa funkcie obličiek, pretože klírens levetiracetamu závisí od funkcie obličiek. Toto odporúčanie je založené na štúdií s dospelými pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

CL_{cr} v ml/min/1,73 m² je možné odhadnúť zo stanovenia sérového kreatinínu (mg/dl) pre mladých dospelievajúcich, detí a dojčatá s použitím nasledujúceho vzorca (Schwartzov vzorec):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Výška (cm)} \times ks}{\text{Sérový kreatinín (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 pre deti mladšie ako 13 rokov a dospelievajúce dievčatá; ks = 0,7 pre dospelievajúcich chlapcov

Úprava dávkovania pre dojčatá, deti a dospelievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m ²)	Dávka a frekvencia
		Deti od 4 rokov a mladiství s hmotnosťou do 50 kg
Normálna	≥ 80	10 až 30 mg/kg (0,1 až 0,3 ml/kg) dvakrát denne
Mierna	50-79	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) dvakrát denne
Stredne závažná	30-49	5 až 15 mg/kg (0,05 až 0,15 ml/kg) dvakrát denne
Závažná	< 30	5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg) dvakrát denne
Dialyzovaní pacienti v terminálnom štádiu zlyhania obličiek	--	10 až 20 mg/kg (0,1 až 0,2 ml/kg) jedenkrát denne ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ V prvý deň liečby levetiracetamom sa odporúča úvodná dávka 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽²⁾ Po dialýze sa odporúča dodatočná dávka 5 až 10 mg/kg (0,05 až 0,1 ml/kg).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže klírens kreatinínu podhodnocovať insuficienciu obličiek. Preto sa pri klírens kreatinínu < 60 ml/min/1,73 m² odporúča znížiť dennú udržiavaciu dávku o 50 %.

Pediatrická populácia

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, balenie a silu podľa veku, hmotnosti a dávky.

Monoterapia

Bezpečnosť a účinnosť Mateveru u detí a dospelievajúcich vo veku do 16 rokov ako monoterapia neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Dospievajúci (vo veku 16 a 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou s parciálnymi záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej s novo diagnostikovanou epilepsiou.

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou.

Prídavná liečba pre deti vo veku 4 až 11 rokov a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg

Začiatková terapeutická dávka je 10 mg/kg dvakrát denne.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti možno dávku zvýšiť až na 30 mg/kg dvakrát denne. Zmeny dávky nemajú prekročiť zvýšenie alebo zníženie o 10 mg/kg dvakrát denne každé dva týždne. Pri všetkých indikáciách sa má sa použiť najnižšia účinná dávka.

Dávka u detí s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých pri všetkých indikáciách.

Pozri vyššie uvedenú časť týkajúcu sa dospelých (≥ 18 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou pri všetkých indikáciách.

Odporúčaná dávka pre deti a dospievajúcich:

Hmotnosť	Začiatková dávka: 10 mg/kg dvakrát denne	Maximálna dávka: 30 mg/kg dvakrát denne
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dvakrát denne	450 mg dvakrát denne
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dvakrát denne	600 mg dvakrát denne
25 kg	250 mg dvakrát denne	750 mg dvakrát denne
od 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrát denne	1 500 mg dvakrát denne

⁽¹⁾ Deti s hmotnosťou 25 kg alebo nižšou majú prednostne začať liečbu levetiracetamom 100 mg/ml perorálnym roztokom.

⁽²⁾ Dávka u detí a dospievajúcich s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou je rovnaká ako u dospelých.

Prídavná liečba pre dojčatá a deti mladšie ako 4 roky

Bezpečnosť a účinnosť Mateveru infúzneho koncentrátu u dojčiat a detí vo veku menej ako 4 roky neboli stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, nie je však možné stanoviť odporúčané dávkovanie.

Spôsob podávania

Matever koncentrát je určený len na intravenózne použitie a odporúčaná dávka sa musí rozpustiť v najmenej 100 ml kompatibilného rozpúšťadla a podávať intravenózne ako 15-minútová intravenózna infúzia (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na iné deriváty pyrolidónu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek

Podávanie levetiracetamu pacientom s poruchou funkcie obličiek si môže vyžadovať úpravu dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa pred stanovením dávky odporúča posúdiť funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

Akútne poškodenie obličiek

Podávanie levetiracetamu bolo veľmi zriedkavo spojené s akútnym poškodením obličiek, ku ktorému došlo v časovom rozmedzí od niekoľkých dní až po niekoľko mesiacov.

Krvný obraz

V súvislosti s podávaním levetiracetamu boli popísané zriedkavé prípady zníženia hodnôt krvného obrazu (neutropénia, agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia a pancytopénia), zvyčajne na začiatku liečby. U pacientov s významnou slabosťou, horúčkou, rekurentnými infekciami alebo s poruchou zrážanlivosti krvi je vhodné skontrolovať celkový krvný obraz (pozri časť 4.8).

Samovražda

U pacientov liečených antiepileptikami (vrátane levetiracetamu) boli hlásené prípady samovraždy, pokusov o samovraždu, samovražedných myšlienok a správania. Meta-analýza randomizovaných, placebo kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus vzniku tohto rizika nie je známy.

Z tohto dôvodu sa majú u pacientov sledovať príznaky depresie a/alebo samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a ich opatrovateľom) sa má odporučiť, aby v prípade výskytu príznakov depresie a/alebo samovražedných myšlienok alebo správania, okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

Abnormálne a agresívne správanie

Levetiracetam môže spôsobiť psychotické príznaky a abnormálne správanie vrátane podráždenosti a agresivity. U pacientov liečených levetiracetamom je potrebné sledovať výskyt psychiatrických prejavov naznačujúcich významné zmeny nálady a/alebo osobnosti. V prípade spozorovania tohto správania je potrebné zvážiť úpravu liečby alebo postupné ukončenie liečby. V prípade zvažovania ukončenia liečby, pozri časť 4.2.

Zhoršenie záchvatov

Rovnako ako pri iných typoch antiepileptík, levetiracetam môže zriedkavo zvyšovať frekvenciu záchvatov alebo ich závažnosť. Tento paradoxný účinok bol hlásený väčšinou počas prvého mesiaca po začatí liečby levetiracetamom alebo po zvýšení dávky, pričom po prerušení liečby alebo znížení dávky bol reverzibilný. V prípade zhoršenia epilepsie majú byť pacienti poučení, aby sa okamžite poradili so svojím lekárom.

Predĺžený QT interval v elektrokardiograme

Počas postmarketingového sledovania boli pozorované zriedkavé prípady predĺženého QT intervalu v EKG. Vyžaduje sa opatrnosť pri používaní levetiracetamu u pacientov s predĺženým QTc intervalom, u pacientov súbežne liečených liekmi ovplyvňujúcimi QTc interval alebo u pacientov s už existujúcim relevantným ochorením srdca alebo s poruchami elektrolytov.

Pediatrická populácia

Dostupné údaje u detí nenaznačili vplyv na rast a pubertu. Avšak dlhodobé účinky u detí na schopnosť učiť sa, inteligenciu, rast, endokrinnú funkciu, pubertu a plodnosť sú naďalej neznáme.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 57.21 mg sodíka v maximálnej jednorazovej dávke, čo zodpovedá 2,86 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antiepileptiká

Predmarketingové údaje z klinických štúdií vykonaných na dospelých ukazujú, že levetiracetam nemá vplyv na sérové koncentrácie už podávaných antiepileptík (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, lamotrigín, gabapentín a primidon) a že tieto antiepileptiká neovplyvnili farmakokinetiku levetiracetamu.

Rovnako ako u dospelých ani u detských a dospievajúcich pacientov užívajúcich až do 60 mg/kg/deň levetiracetamu nie je žiadny dôkaz klinicky významných liekových interakcií.

Retrospektívne hodnotenie farmakokinetických interakcií u detí a dospievajúcich s epilepsiou (4 až 17 rokov) potvrdilo, že prídavná liečba s perorálne podávaným levetiracetamom neovplyvnila sérové koncentrácie v rovnovážnom stave súbežne podávaného karbamazepínu a valproátu. Avšak údaje naznačujú o 20 % vyšší klírens levetiracetamu u detí užívajúcich enzýmy indukujúce antiepileptiká. Úprava dávky sa nevyžaduje.

Probenecid

Zistilo sa, že probenecid (500 mg štyrikrát denne), blokátor renálnej tubulárnej sekrécie, inhibuje renálny klírens primárneho metabolitu, nie však levetiracetamu. Koncentrácia uvedeného metabolitu však zostáva nízka.

Metotrexát

Pri súčasnom podávaní levetiracetamu a metotrexátu bolo hlásené zníženie klírnsu metotrexátu, čo vedie k zvýšeniu (predĺženiu) doby koncentrácie metotrexátu v krvi na potenciálne toxické hladiny. Hladiny metotrexátu a levetiracetamu v krvi by mali byť starostlivo monitorované u pacientov, ktorí užívajú súčasne oba lieky.

Perorálne kontraceptíva a iné farmakokinetické interakcie

Levetiracetam v dávke 1 000 mg denne nemá vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel); endokrinné parametre (luteinizačný hormón a progesterón) sa nezmenili. Levetiracetam v dávke 2 000 mg denne nemá vplyv na farmakokinetiku digoxínu a warfarínu; protrombínové časy sa nezmenili. Súbežné podávanie s digoxínom, perorálnymi kontraceptívami a warfarínom neovplyvnilo farmakokinetiku levetiracetamu.

Alkohol

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o interakcii levetiracetamu s alkoholom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené odborným lekárom. Keď žena plánuje otehotnieť, liečba levetiracetamom sa musí prehodnotiť. Rovnako ako pri všetkých antiepileptikách, je nutné sa vyvarovať náhlemu prerušeniu liečby levetiracetamom, pretože to môže viesť k záchvatom typu „breakthrough“, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu a nenarodené dieťa. Vždy keď je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože liečba viacerými antiepileptikami môže súvisieť s vyšším rizikom kongenitálnych malformácií v porovnaní s monoterapiou, v závislosti od pridružených antiepileptík.

Gravidita

Veľké množstvo postmarketingových údajov o tehotných ženách liečených levetiracetamom v monoterapii (viac ako 1 800, pričom u viac ako 1 500 z nich liečba prebiehala počas prvého trimestra), nenaznačujú zvýšenie rizika väčších kongenitálnych malformácií. K dispozícii sú len

obmedzené dôkazy o vývoji nervovej sústavy detí, vystavených monoterapii levetiracetamu *in utero*. Súčasné epidemiologické štúdie (približne u 100 detí) však nenaznačujú zvýšené riziko porúch alebo oneskorení neurologického vývoja.

Levetiracetam možno používať počas gravidity, ak je táto liečba po dôkladnom posúdení považovaná za klinicky potrebnú. V takom prípade sa odporúča najnižšia účinná dávka.

Fyziologické zmeny počas gravidity môžu ovplyvniť koncentráciu levetiracetamu. Počas gravidity bol pozorovaný pokles plazmatickej koncentrácie levetiracetamu. Tento pokles je výraznejší počas tretieho trimestra (do 60 % východiskovej hodnoty koncentrácie pred graviditou). Pre gravidnú ženu liečenú levetiracetamom sa má zabezpečiť adekvátny klinický manažment.

Dojčenie

Levetiracetam sa vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa preto neodporúča. Avšak, v prípade, že je liečba levetiracetamom potrebná počas dojčenia, pomer prínosu/rizika liečby sa má zvážiť vzhľadom k významu dojčenia.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vzhľadom na možnú rozdielnu individuálnu citlivosť niektorí pacienti môžu najmä na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky pociťovať ospalosť alebo iné symptómy v súvislosti s centrálnym nervovým systémom. Preto sa u týchto pacientov odporúča opatrnosť pri vykonávaní náročných aktivít, napr. pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že ich schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngitída, somnolencia, bolesť hlavy, únava a závrat. Profil nežiaducich reakcií uvedený nižšie vychádza z analýzy združených placebom kontrolovaných klinických skúšaní so všetkými skúmanými indikáciami s celkovým počtom 3 416 pacientov liečených levetiracetamom. Tieto údaje sú doplnené o používanie levetiracetamu v zodpovedajúcom nezaslepenom predĺžení štúdií rovnako ako zo sledovania po uvedení lieku na trh. Profil bezpečnosti levetiracetamu je celkovo podobný vo všetkých vekových skupinách (dospelí, detskí a dospievajúci pacienti) a vo všetkých schválených epileptických indikáciách. Z dôvodu obmedzenej expozície používania intravenózne levetiracetamu a pretože perorálna a intravenózna lieková forma sú bioekvivalentné, informácie o bezpečnosti intravenózne levetiracetam sa opierajú o perorálne používanie levetiracetamu.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách (u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku > 1 mesiac) a z postmarketingových skúseností sú uvedené v nasledujúcej tabuľke podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa klesajúcej závažnosti a ich frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

TOS MedDRA	Kategória frekvencie			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé

<u>Infekcie a nákazy</u>	Nazofaryngitída			Infekcia
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>			Trombocytopénia, leukopénia	Pancytopenia, neutropénia, a granulocytóza
<u>Poruchy imunitného systému</u>				Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS), hypersenzitivita (vrátane angioedému a anafylaxie)
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>		Anorexia	Zníženie hmotnosti ⁽¹⁾ , zvýšenie hmotnosti	Hyponatriémia
<u>Psychické poruchy</u>		Depresia, hostilita/ a agresivita, anxieta, insomniá, nervozita/podráždenosť	Pokus o samovraždu, myšlienky na samovraždu, psychotická porucha, abnormálne správanie, halucinácia, hnev, stav zmätenosti, panický záchvat, citová labilita/kolísanie nálady, agitácia	Dokonaná samovražda, porucha osobnosti, nezvyčajné myslenie, delírium
<u>Poruchy nervového systému</u>	Somnolencia, bolesť hlavy	Záchvat, porucha rovnováhy, závrat, letargia, tremor	Amnézia, porucha pamäti, nezvyčajná koordinácia/ataxia, parestézia, porucha pozornosti	Choreoatetóza, dyskineza, hyperkinéza, porucha chôdze, encefalopatia, zhoršenie záchvatov, neuroleptický malígnny syndróm*
<u>Poruchy oka</u>			Diplopia, rozmazané videnie	
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>		Vertigo		
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>				Predĺžený QT v elektrokardiograme
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>		Kašeľ		
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>		Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, vracanie, nauzea		Pankreatitída
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>			Abnormálne testy pečenej funkcie	Zlyhanie pečene, hepatitída
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>		Vyrážka	Alopécia, ekzém, pruritus	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevens-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a</u>			Svalová slabosť, myalgia	

<u>spojivového tkaniva</u>				
Poruchy obličiek a močových ciest				Akútne zlyhanie obličiek
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>		Asténia/únava		
<u>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</u>			Úraz	

*Prevalencia je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Riziko anorexie je vyššie, keď sa levetiracetam podáva súbežne s topiramátom.
V niekoľkých prípadoch alopecie sa po vysadení levetiracetamu pozorovala úprava stavu.
V niektorých prípadoch pancytopenie bola identifikovaná supresia kostnej drene.

Prípady encefalopatie sa zvyčajne prejavili na začiatku liečby (po niekoľkých dňoch až niekoľkých mesiacoch) a po prerušení liečby boli reverzibilné.

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo celkovo 190 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných a nezaslepených predĺžení štúdií, z ktorých šesťdesiat pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U pacientov vo veku 4-16 rokov bolo celkovo 645 pacientov liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách a nezaslepenom predĺžení štúdií, z ktorých 233 pacientov bolo liečených levetiracetamom v placebom kontrolovaných štúdiách. U oboch týchto pediatrických vekových rozmedzí boli tieto údaje doplnené o skúsenosti s používaním levetiracetamu po uvedení lieku na trh. Navyše 101 dojčiat vo veku do 12 mesiacov bolo liečených v postregistračnej štúdiu bezpečnosti. Neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné otázky pre dojčatá s epilepsiou mladšie ako 12 mesiacov.

Profil nežiaducich reakcií levetiracetamu je celkovo podobný vo vekových skupinách a v schválených epileptických indikáciách. Výsledky bezpečnosti u detských a dospelých pacientov v placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa zhodovali s profilom bezpečnosti levetiracetamu u dospelých s výnimkou behaviorálnych a psychiatrických nežiaducich reakcií, ktoré boli častejšie u detí ako u dospelých. U detí a dospelých vo veku 4 až 16 rokov bolo vracanie (veľmi časté, 11,2 %), agitácia (časté, 3,4 %), kolísanie nálady (časté, 2,1 %), afektová labilita (časté, 1,7 %), agresivita (časté, 8,2 %), abnormálne správanie (časté, 5,6 %) a letargia (časté, 3,9 %) hlásené častejšie ako u iných vekových rozmedzí alebo v celkovom profile bezpečnosti. U dojčiat a detí vo veku 1 mesiac až menej ako 4 roky bolo podráždenie (veľmi časté, 11,7 %) a abnormálna koordinácia (časté, 3,3 %) hlásené častejšie ako u iných vekových skupín alebo v celkovom profile bezpečnosti.

Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná pediatrická štúdia bezpečnosti s non-inferiorným dizajnom hodnotila kognitívne a neuropsychologické účinky levetiracetamu u detí vo veku 4 až 16 rokov s parciálnymi záchvatmi. Bolo konštatované, že levetiracetam sa neodlišoval (nebol inferiorný) od placeba, pokiaľ ide o zmenu od východiskového stavu v skóre Leiter-R na pozornosť a pamäť, zloženom skóre k hodnoteniu pamäti (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score) u populácie splňujúcej protokol štúdie. Výsledky týkajúce sa behaviorálneho a emočného fungovania naznačovali u pacientov liečených levetiracetamom zhoršenie, pokiaľ ide o agresívne správanie, čo bolo merané štandardizovaným a systematickým spôsobom s použitím overeného nástroja (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist; Achenbachov kontrolný zoznam správania detí). Avšak, u jedincov, ktorí užívali levetiracetam v dlhodobej nezaslepenej následnej štúdiu, nedošlo v priemere k zhoršeniu behaviorálneho a emočného fungovania; obzvlášť miery agresívneho správania neboli horšie oproti východiskovému stavu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Po predávkovaní levetiracetamom sa pozorovala somnolencia, nepokoj, agresia, znížený stupeň vedomia, depresia dýchania a kóma.

Liečba predávkovania

Neexistuje žiadne špecifické antidotum levetiracetamu. Liečba predávkovania má byť symptomatická a môže zahŕňať hemodialýzu. Účinnosť vylučovania levetiracetamu dialýzou je 60 % a primárneho metabolitu 74 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX14.

Liečivo levetiracetam je pyrrolidónový derivát (S-enantiomér alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidín acetamid), chemicky nesúvisiaci s liečivami v súčasných antiepileptikách.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku levetiracetamu nebol dosiaľ celkom objasnený. Pokusy *in vitro* a *in vivo* napovedajú, že levetiracetam neovplyvňuje ani základné charakteristiky buniek ani normálny prenos nervových vzruchov.

In vitro štúdie ukazujú, že levetiracetam ovplyvňuje hladinu Ca^{2+} v neurónoch čiastočnou inhibíciou kalciových kanálov typu N a znížením uvoľňovania Ca^{2+} z intracelulárnych zásob v neurónoch. Levetiracetam navyše čiastočne antagonizuje zníženie aktivity GABA- a glycinových kanálov spôsobené zinkom a β -karbolíni. Okrem toho sa levetiracetam podľa *in vitro* štúdií viaže na špecifické väzbové miesto v mozgovom tkanive hľadavcov. Špecifickým väzbovým miestom je synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorý je považovaný za súčasť procesov fúzie a exocytózy vezikúl s neurotransmitermi. Levetiracetam a jeho analógy majú rôznu afinitu k väzbe na synaptický vezikulárny proteín 2A, ktorá koreluje s ich potenciálom k zábrane vzniku záchvatov v audiogénnych modeloch u myši. Uvedený nález napovedá tomu, že interakcia medzi levetiracetamom a synaptickým vezikulárnym proteínom 2A by mohla prispievať k antiepileptickému mechanizmu účinku lieku.

Farmakodynamické účinky

Levetiracetam poskytuje ochranu pred záchvatmi vo veľkom počte zvieracích modelov parciálnych a primárne generalizovaných záchvatov bez toho, žeby mal pro-convulzívny účinok. Primárny metabolit je neaktívny. Účinok pri parciálnej i generalizovanej epilepsii (epileptiformný výboj/fotoparoxyzmálna odpoveď) u človeka potvrdil široké spektrum stanoveného farmakologického profilu levetiracetamu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prídavná terapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 4 rokov s epilepsiou.

U dospelých sa účinnosť levetiracetamu dokázala v troch dvojito-zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách pri 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 mg/deň podávaných v 2 rozdelených dávkach s dĺžkou liečby do 18 týždňov. V sumárnej analýze bolo percento pacientov, ktorí dosiahli 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov na týždeň v porovnaní s východiskovým stavom pri stabilnej dávke (12/14 týždňov), 27,7 %, 31,6 % a 41,3 % u pacientov s 1 000, 2 000 alebo 3 000 mg levetiracetamu a 12,6 % u pacientov s placebom.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vek 4 až 16 rokov) sa účinnosť levetiracetamu stanovila v dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii, do ktorej bolo zaradených 198 pacientov a malo dĺžku liečby 14 týždňov. V tejto štúdii pacienti užívali levetiracetam vo fixnej dávke 60 mg/kg/deň (s dávkovaním dvakrát denne).

44,6 % pacientov liečených levetiracetamom a 19,6 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie parciálnych záchvatov za týždeň v porovnaní s východiskovým stavom. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 11,4 % pacientov nemalo záchvaty minimálne 6 mesiacov a 7,2 % nemalo záchvat minimálne 1 rok.

35 dojčiat s parciálnymi záchvatmi vo veku menej ako 1 rok bolo liečených v placebom kontrolovaných štúdiách, kde len 13 pacientov bolo vo veku <6 mesiacov.

Monoterapia na liečbu parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej u pacientov vo veku od 16 rokov s novo diagnostikovanou epilepsiou.

Účinnosť levetiracetamu v monoterapii bola preukázaná v dvojito-zaslepenej paralelnej skupine „non-inferiority“ v porovnaní s karbamazepínom s riadeným uvoľňovaním (CR) u 576 pacientov vo veku 16 rokov alebo starších s novo alebo nedávno diagnostikovanou epilepsiou. U pacientov sa mohli vyskytovať len nevyprovokované parciálne záchvaty alebo generalizované tonicko-klonické záchvaty. Pacienti boli randomizovaní na liečbu karbamazepínom CR 400 – 1 200 mg/deň alebo levetiracetamom 1 000 – 3 000 mg/deň, dĺžka liečby bola do 121 týždňov v závislosti od reakcie. Šesťmesačné obdobie bez výskytu záchvatov sa dosiahlo u 73,0 % pacientov liečených levetiracetamom a 72,8 % pacientov liečených karbamazepínom CR; upravená absolútna diferenciacia medzi liečbami bola 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Viac ako polovica jedincov nemala záchvaty 12 mesiacov (56,6 % jedincov s levetiracetamom a 58,5 % s karbamazepínom CR).

V štúdii odrážajúcej klinickú prax bolo možné u obmedzeného počtu pacientov, ktorí reagovali na prídavnú liečbu levetiracetamom (36 dospelých pacientov zo 69), vysadiť súbežnú antiepileptickú liečbu.

Prídavná terapia na liečbu myoklonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou.

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v dvojito-zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii s trvaním 16 týždňov u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiou s myoklonickými záchvatmi s rôznymi syndrómami. Väčšina pacientov mala výskyt juvenilnej myoklonickej epilepsie.

V tejto štúdii bola dávka levetiracetamu 3 000 mg/deň podávaná v 2 rozdelených dávkach. 58,3 % pacientov liečených levetiracetamom a 23,3 % pacientov s placebom malo minimálne 50 % zníženie denných myoklonických záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 28,6 % pacientov nemalo myoklonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 21,0 % nemalo myoklonické záchvaty minimálne 1 rok.

Prídavná terapia na liečbu primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou.

Účinnosť levetiracetamu bola preukázaná v 24-týždňovej dvojito-zaslepanej placebom kontrolovanej štúdií, do ktorej boli zaradení dospelí, dospievajúci a obmedzený počet detí, ktorí trpeli na idiopatickú generalizovanú epilepsiou s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými (PGTC) záchvatmi s rôznymi syndrómami (juvenilná myoklonická epilepsia, juvenilná absencia epilepsie, absencia epilepsie v detstve alebo epilepsia s Grand Mal záchvatmi pri prebudení). V tejto štúdií bola dávka levetiracetamu 3 000 mg/deň pre dospelých a dospievajúcich alebo 60 mg/kg/deň pre deti podávaná v 2 rozdelených dávkach.

72,2 % pacientov liečených levetiracetamom a 45,2 % pacientov s placebom malo 50 % alebo významnejšie zníženie frekvencie PGTC záchvatov na týždeň. Pri dlhodobom pokračovaní v liečbe 47,4 % pacientov nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 6 mesiacov a 31,5 % nemalo tonicko-klonické záchvaty minimálne 1 rok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil bol charakterizovaný po perorálnom podaní. Jednorazová dávka 1 500 mg levetiracetamu rozpustená v 100 ml kompatibilného rozpúšťadla sa podáva intravenóznou infúziou počas 15 minút je bioekvivalentná s 1 500 mg levetiracetamu užitého perorálne, podaného v troch 500 mg tabletkách.

Vyhodnotilo sa intravenózne podanie dávok až do 4 000 mg rozpustených v 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného podávaných infúziou počas 15 minút a dávok až do 2 500 mg rozpustených v 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného podávaných infúziou počas 5 minút. Farmakokinetické a bezpečnostné profily nezistili žiadne bezpečnostné riziká.

Levetiracetam je vysoko rozpustná látka s vysokou schopnosťou prieniku. Farmakokinetický profil je lineárny pri nízkej intra- i interindividuálnej variabilite. Pri opakovanom podávaní sa nemení klírens. Časovo nezávislý farmakokinetický profil levetiracetamu sa tiež potvrdil po 1 500 mg intravenózne infúzie počas 4 dní s dávkovaním dvakrát denne.

Nie sú žiadne dôkazy o akejkol'vek príslušnej variabilite medzi pohlaviami, rasami alebo cirkadiálnej variabilite. Farmakokinetický profil zdravých dobrovoľníkov a pacientov s epilepsiou je porovnateľný.

Dospelí a dospievajúci

Distribúcia

Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) pozorovaná u 17 jedincov po jednorazovej intravenózne dávke 1 500 mg podaných infúziou počas 15 minút bola 51 ± 19 $\mu\text{g/ml}$ (aritmetický priemer \pm štandardná odchýlka).

Nie sú dostupné žiadne údaje o distribúcii v tkanivách ľuďí.

Levetiracetam a ani jeho primárny metabolit sa vo významnej miere neviažu na bielkoviny v plazme (< 10 %). Distribučný objem levetiracetamu je približne 0,5 až 0,7 l/kg, čo je hodnota blízka celkovému objemu vody v organizme.

Biotransformácia

Levetiracetam sa u ľuďí extenzívne nemetabolizuje. Hlavnou metabolickou cestou (24 % dávky) je enzýmová hydrolýza acetamidovej skupiny. Izoenzýmy pečenevého cytochrómu P₄₅₀ nepodporujú vznik primárneho metabolitu ucb L057. Hydrolýza acetamidovej skupiny bola merateľná vo veľkom počte tkanív vrátane krviniek. Metabolit ucb L057 je farmakologicky neúčinný.

Stanovili sa tiež dva menej významné metabolity. Jeden sa získal hydroxyláciou pyrolidónového kruhu (1,6 % dávky) a druhý otvorením pyrolidónového kruhu (0,9 % dávky). Ďalšie neidentifikované zložky predstavovali iba 0,6 % dávky.

In vivo sa nezistila žiadna enantiomerová interkonverzia pri levetiracetame ani pri jeho primárnom metabolite.

In vitro sa zistilo, že levetiracetam a jeho primárny metabolit neinhibujú hlavné izoformy ľudského pečeneového cytochrómu P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 1A2), aktivitu glukuronylových transferáz (UGT1A1 a UGT1A6) a epoxidovej hydroxylázy. Okrem toho levetiracetam neovplyvňuje *in vitro* glukuronidáciu kyseliny valproovej.

V kultúrach ľudských hepatocytov mal levetiracetam minimálny alebo žiadny účinok na CYP1A2, SULT1E1 alebo UGT1A1. Levetiracetam spôsoboval miernu indukciu CYP2B6 a CYP3A4. *In vitro* a *in vivo* údaje o interakcii s perorálnymi kontraceptívami, digoxínom a warfarínom ukazujú, že *in vivo* sa neočakáva žiadna významná indukcia enzýmov. Preto je interakcia Mateverom s inými liečivami, alebo *naopak*, nepravdepodobná.

Eliminácia

Plazmatický polčas u dospelých bol 7±1 hodina a nelíšil sa ani podľa dávky, spôsobu podania ani pri opakovanom podávaní. Priemerný celkový systémový klírens bol 0,96 ml/min/kg.

Hlavnou cestou vylučovania bol moč, ktorým sa vylučovalo priemerne 95 % dávky (približne 93 % dávky sa vylúčilo do 48 hodín). Stolicou sa *vylúčilo* len 0,3 % dávky.

Kumulatívne vylučovanie levetiracetamu močom počas prvých 48 hodín dosiahlo 66 % dávky; v prípade jeho primárneho metabolitu 24 % dávky.

Renálny klírens levetiracetamu je 0,6 ml/min/kg a pre ucb L057 je 4,2 ml/min/kg, čo ukazuje, že levetiracetam sa vylučuje glomerulárnou filtráciou s následnou tubulárnou reabsorpciou a že primárny metabolit sa okrem glomerulárnej filtrácie vylučuje aj aktívnou tubulárnou sekréciou.

Vylučovanie levetiracetamu koreluje s klírens kreatinínu.

Starší pacienti

U starších pacientov je polčas predĺžený približne o 40 % (10 až 11 hodín). Súvisí to so znížením funkcie obličiek u tejto populácie (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Zdanlivý systémový klírens levetiracetamu a jeho primárneho metabolitu koreluje s klírens kreatinínu. Preto sa odporúča upraviť udržiavaciu dennú dávku Mateveru podľa klírens kreatinínu u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

U anurických dospelých jedincov s terminálnym štádiom zlyhania obličiek bol polčas medzi dialýzami približne 25 hodín a počas dialýzy približne 3,1 hodiny.

Frakčné vylučovanie levetiracetamu počas typickej 4-hodinovej dialýzy tvorilo 51 %.

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene nedochádzalo k žiadnej významnej zmene klírens levetiracetamu. U väčšiny osôb so závažnou poruchou funkcie pečene bol klírens levetiracetamu znížený o vyše 50 % v dôsledku sprievodnej poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Deti (4 až 12 rokov)

Farmakokinetika sa u detských pacientov po intravenóznom podaní neskúmala. Na základe farmakokinetických vlastností levetiracetamu, farmakokinetiky u dospelých po intravenóznom podaní a farmakokinetiky u detí po perorálnom podaní sa však očakáva podobná expozícia (AUC) levetiracetamu u detských pacientov vo veku 4 až 12 rokov po intravenóznom a perorálnom podaní.

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky (20 mg/kg) deťom s epilepsiou (6 až 12 rokov) bol polčas levetiracetamu 6 hodín. Zdanlivý systémový klírens bol približne o 30 % vyšší než u dospelých s epilepsiou.

Po podaní opakovaných perorálnych dávok (20 až 60 mg/kg/deň) deťom s epilepsiou (4 až 12 rokov) sa levetiracetam rýchlo absorboval. Maximálna plazmatická koncentrácia sa pozorovala 0,5 až 1 hodinu po podaní. Pozorovalo sa lineárne a dávkovo úmerné zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií a plochy pod krivkou. Elimináčny polčas bol približne 5 hodín. Zdanlivý telesný klírens bol 1,1 ml/min/kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nežiaduce účinky nepozorované v klinických štúdiách, ale zistené u potkanov, a v menšom rozsahu u myší, pri expozícii hladinám, ktoré boli podobné expozičným hladinám u človeka a s potenciálnym významom pre použitie v klinickej praxi, boli pečňové zmeny naznačujúce adaptívnu odpoveď, ako je zvýšená hmotnosť a centrilobulárna hypertrofia, infiltrácia tuku a zvýšené pečňové enzýmy v plazme.

U potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť samcov alebo samičiek pri dávkach až do 1 800 mg/kg/deň (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² alebo expozíciu) u rodičov a generácie F1.

Boli uskutočnené dve štúdie embryo-fetálneho vývoja (EFV štúdie) u potkanov s dávkami 400, 1 200 a 3 600 mg/kg/deň. Pri dávke 3 600 mg/kg/deň došlo len v jednej z týchto dvoch EFV štúdií k nepatrnému zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému s hraničným nárastom počtu kostných zmien/menších anomálií. Nedošlo k žiadnemu ovplyvneniu mortality embryí ani k zvýšeniu výskytu malformácií. NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) bola 3 600 mg/kg/deň pre gravidné samice potkanov (12-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela) a 1 200 mg/kg/deň pre plody.

Boli uskutočnené štyri štúdie embryo-fetálneho vývoja u králikov s dávkami 200, 600, 800, 1 200 a 1 800 mg/kg/deň. Dávka 1 800 mg/kg/deň viedla k značnej toxicite u samíc- matiek a k zníženiu fetálnej hmotnosti, spojenému so zvýšeným výskytom plodov s kardiovaskulárnymi/kostrovými anomáliami. NOAEL bola < 200 mg/kg/deň pre samice- matky a 200 mg/kg/deň pre plody (rovnajúca sa maximálnej dennej dávke odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela).

Štúdia perinatálneho a postnatálneho vývoja bola realizovaná u potkanov s dávkami levetiracetamu 70, 350 a 1 800 mg/kg/deň. NOAEL bola ≥ 1 800 mg/kg/deň pre samice F0, rovnako ako pre prežitie, rast a vývoj mláďat F1 až do odstavenia (6-násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela).

Štúdie s novorodencami a mláďatami zvierat u potkanov a psov nepreukázali žiadne nežiaduce účinky pri štandardných koncových ukazovateľoch vývoja a dozrievania v dávkach až do 1 800 mg/kg/deň (6 až 17 násobok maximálnej dennej dávky odporúčanej pre ľudí prepočítanej na mg/m² plochy povrchu tela).

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Matever pravdepodobne nemá nepriaznivý vplyv na životné prostredie (pozri časť 6.6), ak sa používa podľa informácie o lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Trihydrát octanu sodného
Kyselina octová ľadová
Chlorid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po zriadení. Pokiaľ sa nepoužije okamžite, čas skladovania po prvom otvorení a podmienky pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a za normálnych okolností by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, ak sa riedenie nevykonalo pri kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml sklenená injekčná liekovka (typ I) s bromobutylovými zátkami a utesnený hliníkovým vyklápacím viečkom.

Každá škatuľa obsahuje 10 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na odporúčanú prípravu a podanie koncentráту Mateveru pozri Tabuľku 1 na dosiahnutie celkovej dennej dávky 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 mg rozdelených do dvoch dávok.

Tabuľka 1. Príprava a podanie Matever koncentrátu

Dávka	Použitý objem	Objem rozpúšťadla	Čas infúzie	Frekvencia podávania	Celková denná dávka
250 mg	2,5 ml (polovica 5 ml injekčnej liekovky)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	500 mg/deň
500 mg	5 ml (jedna 5 ml injekčná liekovka)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	1 000 mg/deň
1 000 mg	10 ml (dve 5 ml injekčné liekovky)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	2 000 mg/deň
1 500 mg	15 ml (tri 5 ml injekčné liekovky)	100 ml	15 minút	Dvakrát denne	3 000 mg/deň

Tento liek je iba na jednorazové použitie, všetok nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

Zistilo sa, že Matever koncentrát je fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný, keď sa mieša s nasledovnými rozpúšťadlami na najmenej 24 hodín a uchováva sa v PVC vakoch pri kontrolovanej izbovej teplote 15-25 °C.

Rozpúšťadlá:

- Injekčný roztok chloridu sodného (0,9 %)
- Ringerov roztok s laktátom
- 5 % roztok glukózy

Liek s výskytom častíc alebo zmenou farby sa nemá používať.
Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/711/030

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03. október 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. jún 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÝ / ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Infúzny koncentrát

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

Filmom obalené tablety

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka s 20, 30, 50, 60, 100 tabletami
spoločné balenie obsahujúce 200 (2 x 100) tabliet[VRÁTANE BLUE BOX]

1. NÁZOV LIEKU

Matever 250 mg filmom obalené tablety
levetiracetam

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje hliníkový lak oranžovej žlti (sunset yellow) (E110). Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
50 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet
Spoločné balenie: 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTAPODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahudeti.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Matever 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Malý vnútorný obal s obsahom 100 tabliet pre Spoločné balenie s 200 (2 x 100) tabletami[BEZ BLUE BOX]

1. NÁZOV LIEKU

Matever 250 mg filmom obalené tablety
levetiracetam

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg levetiracetamu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje hliníkový lak oranžovej žlti (sunset yellow). Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 filmom obalených tabliet. Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTAPODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahudeti.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRACNÉ ČÍSLA

EU/1/11/711/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Matever 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Al/ PVC/PE/PVDC blister

1. NÁZOV LIEKU

Matever 250 mg filmom obalené tablety
levetiracetam

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pharmathen S.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka s 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 tabletami
spoločné balenie obsahujúce 200 (2 x 100) tablet [VRÁTANE BLUE BOX]

1. NÁZOV LIEKU

Matever 500 mg filmom obalené tablety
levetiracetam

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tablet
20 filmom obalených tablet
30 filmom obalených tablet
50 filmom obalených tablet
60 filmom obalených tablet
100 filmom obalených tablet
120 filmom obalených tablet
Spoločné balenie: 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTAPODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Matever 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Malý vnútorný obal s obsahom 100 tabliet pre Spoločné balenie s 200 (2 x 100) tabletami[BEZ BLUE BOX]

1. NÁZOV LIEKU

Matever 500 mg filmom obalené tablety
levetiracetam

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg levetiracetamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 filmom obalených tabliet. Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTAPODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahudetí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.

Pallini 15351, Attiki, Grécko
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/711/014

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Matever 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Al/ PVC/PE/PVDC blister

1. NÁZOV LIEKU

Matever 500 mg filmom obalené tablety
levetiracetam

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pharmathen S.A.

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka s 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 tabletami
spoločné balenie obsahujúce 200 (2 x 100) tabliet [VRÁTANE BLUE BOX]

1. NÁZOV LIEKU

Matever 750 mg filmom obalené tablety
levetiracetam

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje hliníkový lak oranžovej žlti (sunset yellow). Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
50 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
80 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
Spoločné balenie: 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTAPODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahudeti.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DĀTUM EXSPIRĀCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRACNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Matever 750 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Malý vnútorný obal s obsahom 100 tabliet pre Spoločné balenie s 200 (2 x 100) tabletami[BEZ BLUE BOX]

1. NÁZOV LIEKU

Matever 750 mg filmom obalené tablety
levetiracetam

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 750 mg levetiracetamu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje žltý hliníkový lak oranžovej žlti (sunset yellow) (E110). Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 filmom obalených tabliet. Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTAPODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHUDETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahudetí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/711/022

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Matever 750 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Al/ PVC/PE/PVDC blister

1. NÁZOV LIEKU

Matever 750 mg filmom obalené tablety
levetiracetam

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pharmathen S.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka s 10, 20, 30, 50, 60, 100 tabletami
spoločné balenie obsahujúce 200 (2 x 100) tabliet [VRÁTANE BLUE BOX]

1. NÁZOV LIEKU

Matever 1 000 mg filmom obalené tablety
levetiracetam

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
20 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
50 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet
Spoločné balenie: 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTAPODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHUDETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahudeti.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Matever 1 000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Malý vnútorný obal s obsahom 100 tabliet pre Spoločné balenie s 200 (2 x 100) tabletami[BEZ BLUE BOX]

1. NÁZOV LIEKU

Matever 1 000 mg filmom obalené tablety
levetiracetam

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 filmom obalených tabliet. Súčasť spoločného balenia, sa nemá predávať osobitne.

5. SPÔSOB A CESTAPODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHUDETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahudetí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/711/029

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Matever 1 000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Al/ PVC/PE/PVDC blister

1. NÁZOV LIEKU

Matever 1 000 mg filmom obalené tablety
levetiracetam

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pharmathen S.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa s 10 injekčnými liekovkami

1. NÁZOV LIEKU

Matever 100 mg/ml infúzny koncentrát
levetiracetam

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg/5 ml levetiracetamu.
Každý ml obsahuje 100 mg levetiracetamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje kyselinu octovú, vodu na injekciu, trihydrát octanu sodného, chlorid sodný. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

500 mg/5 ml

10 injekčných liekoviek s infúznym koncentrátom.

5. SPÔSOB A CESTAPODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútro žilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahudetí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Použite okamžite po zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek nevyžaduje pred nariedením žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Po nariedení je infúzny roztok stabilný 24 hodín pri teplote 2°C - 8°C (v chladničke).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/711/030

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

neaplikovateľné

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka s 5 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Matever 100 mg/ml infúznykoncentrát
levetiracetam
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Použite okamžite po zriedení.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

500 mg/5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Matever 250 mg filmom obalené tablety
Matever 500 mg filmom obalené tablety
Matever 750 mg filmom obalené tablety
Matever 1000 mg filmom obalené tablety
levetiracetam

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať vy alebo vaše dieťa tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Matever a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Matever
3. Ako užívať Matever
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Matever
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Matever a na čo sa používa

Levetiracetam je liek proti epilepsii (liek používaný na liečbu epileptických záchvatov).

Matever sa používa:

- samostatne u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov s novodiagnostikovanou epilepsiou na liečbu určitých foriem epilepsie. Epilepsia je choroba, kedy má pacient opakované záchvaty (krče). Levetiracetam sa používa na liečbu formy epilepsie, pri ktorej záchvaty spočiatku ovplyvňujú iba jednu stranu mozgu, ale môžu sa potom rozšíriť na väčšiu plochu oboch strán mozgu (parciálne záchvaty s alebo bez sekundárnej generalizácie). Levetiracetam vám predpísal lekár na zníženie počtu záchvatov.
- ako prídavná liečba k iným antiepileptikám na liečbu:
 - parciálnych záchvatov s generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od jedného mesiaca
 - myoklonických záchvatov (krátke záškľby svalov alebo skupiny svalov) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou
 - primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov (veľké záchvaty, vrátane straty vedomia) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou (druh epilepsie, o ktorej sa predpokladá, že má genetickú príčinu)

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako užijete Matever

Neužívajte Matever

- ak ste alergický na levetiracetam, deriváty pyrrolidónu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Matever, obráťte sa na svojho lekára

- Ak máte ťažkosti s obličkami, dbajte na pokyny lekára. Lekár rozhodne, či sa má vaša dávka upraviť.
- Ak spozorujete akékoľvek spomalenie rastu alebo neočakávaný rozvoj puberty u vášho dieťaťa, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- U niekoľkých osôb liečených antiepileptikami, ako je Matever, sa vyskytli myšlienky na seba poškodzovanie alebo samovraždu. Pokiaľ sa u vás objaví akýkoľvek príznak depresie a/alebo samovražedných myšlienok, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.
- Ak máte v rodinnej alebo zdravotnej anamnéze nepravidelný srdcový rytmus (viditeľný v elektrokardiograme) alebo ak máte ochorenie a/alebo užívate liečbu, pre ktoré môžete mať nepravidelný tlkot srdca alebo porušenie rovnováhu solí.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak sa niektorý z nasledovných vedľajších účinkov zhorší alebo pretrváva dlhšie ako niekoľko dní:

- Abnormálne myšlienky, pocit podráždenosti, ak reagujete agresívnejšie ako zvyčajne alebo ak vy alebo vaša rodina a priatelia spozorujú u vás významné zmeny nálady alebo správania.
- **Zhoršenie epilepsie**
Záchvaty sa môžu zriedkavo zhoršiť alebo sa môžu objaviť častejšie, hlavne počas prvého mesiaca po začiatku liečby alebo zvýšení dávky. Ak sa u vás počas užívania Matever vyskytnú ktorýkoľvek z týchto nových príznakov, čo najskôr vyhľadajte lekára.

Deti a dospievajúci

Matever nie je určená na vlastnú liečbu detí a dospievajúcich do 16 rokov v monoterapii.

Iné lieky a Matever

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte makrogol (liek užívaný ako laxatívum) 1 hodinu pred a 1 hodinu po užití levetiracetamu, pretože môže dôjsť k strate jeho účinku.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Levetiracetam môžete užívať počas tehotenstva len v prípade, žeho váš lekár po dôkladnom posúdení považuje za potrebný.

Liečbu nesmiete ukončiť bez toho, aby ste sa o tom poradili so svojim lekárom.

Riziko vrodených chýb pre vaše nenarodené dieťa nie je možné úplne vylúčiť.

Počas liečby sa neodporúča dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Matever môže narušiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať akékoľvek nástroje alebo stroje, pretože môže spôsobovať ospalosť. Pravdepodobnosť je vyššia na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky. Nemáte viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že vaša schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

Matever 250 mg, 750 mg tablety obsahuje oranžovú žlt' FCF (E110)

Farbivo oranžová žlt' FCF (E110) môže vyvolať alergické reakcie.

Ostatné sily tabliet Matever neobsahujú túto zložku.

Matever 1000 mg obsahuje laktózu

Ak vám lekár povedal o vašej neznášanlivosti k niektorým druhom cukrov, poraďte sa s vaším lekárom ešte pred začiatkom liečby.

Ostatné sily tabliet Matever neobsahujú túto zložku.

3. Ako užívať Matever

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Užívajte toľko tabliet, koľko vám predpísal váš lekár.

Matever sa musí užívať dvakrát denne, jedenkrát ráno a jedenkrát večer, každý deň približne v rovnakom čase.

Prídavná liečba a monoterapia (vo veku od 16 rokov)

- **Dospelých a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou:**
Odporúčaná dávka: medzi 1 000 mg a 3 000 mg každý deň.
Ak začínate užívať Matever po prvýkrát, váš lekár vám predpíše **nižšiu dávku** počas 2 týždňov pred podaním najnižšej dennej dávky.
Príklad: ak je vaša denná dávka 1 000 mg, vaša znížená začiatková dávka je 1 tableta po 250 mg ráno a 1 tableta po 250 mg večer, a táto sa bude postupne zvyšovať po dosiahnutí dávky 1 000 mg denne po 2 týždňoch.
- **Dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo nižšou:**
Váš lekár vám predpíše najvhodnejšiu liekovú formu Mateveru podľa telesnej hmotnosti a dávky.
- **Dávka u dojčiat (1 až 23 mesiacov) a detí (2 až 11 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg:**
Váš lekár vám predpíše najvhodnejšiu liekovú formu Mateveru podľa veku, telesnej hmotnosti a dávky.

Pre dojčatá a deti vo veku do 6 rokov a pre deti a dospievajúcich (6-17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg a ak tablety neumožňujú presné dávkovanie, je vhodnejšou formou levetiracetamu 100 mg/ml perorálny roztok.

Spôsob podávania

Matever tablety sa zapíjajú dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Levetiracetamu môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Po perorálnom užití môžete cítiť horkú chuť levetiracetamu.

Dĺžka liečby

- Matever sa používa na dlhodobú liečbu. V liečbe Mateverom máte pokračovať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.
- Svoju liečbu neukončujte bez dohody so svojim lekárom, pretože to môže zosilniť vaše záchvaty.

Ak užijete viac Mateveru ako máte

Možné vedľajšie účinky predávkovania Mateverom sú ospalosť, motorický nepokoj, agresivita, zníženie ostražitosti, útlm dýchania a kóma.

Pokiaľ ste užili viac tabliet, ako ste mali, vyhľadajte svojho lekára. Väš lekár určí najlepšiu možnú liečbu predávkovania.

Ak zabudnete užiť Matever

Pokiaľ ste zabudli užiť jednu alebo viacero dávok, vyhľadajte svojho lekára.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Matever

Pri ukončovaní liečby, sa má Matever vysadzovať postupne, aby sa zabránilo zvýšenému výskytu záchvatov.

Ak sa váš lekár rozhodne ukončiť vašu liečbu Mateverom, poučí vás, ako Matever postupne vysadzovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Okamžite informujte svojho lekára alebo choďte na najbližší u lekársku pohotovosť, akú seba spozorujete:

- slabosť, pocity točenia alebo závrat alebo problémy s dýchaním, pretože môže ísť o príznaky závažnej alergickej (anafylaktickej) reakcie
- opuch tváre, pier, jazyka a hrdla (Quinkeho edém)
- príznaky podobné chrípke a vyrážku na tvári, po ktorých nasleduje šírenie kožnej vyrážky s vysokou teplotou, preukázané zvýšenie hodnoty pečeneových enzýmov v krvných testoch a zvýšenie určitého typu bielych krviniek (eozinofília), môže dôjsť aj ku zväčšeniu lymfatických uzlín (lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi [DRESS])
- príznaky ako je nízky objem moču, únava, nevoľnosť, vracanie, zmätenosť a opuch nôh, členkov alebo chodidiel, pretože môže ísť o príznaky náhleho zníženia funkcie obličiek
- kožnú vyrážku, ktorá môže tvoriť pľuzgiere a vyzerá ako malé terčičky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou oblasťou, s tmavým prstencom okolo) (*multiformný erytém*)
- po celom tele rozsiahlu vyrážku s pľuzgiermi a olupovaním, zvlášť okolo úst, nosa, očí a genitálií (Stevens-Johnsonov syndróm)
- závažnú formu vyrážky spôsobujúcu olupovanie kože na viac ako 30 % povrchu tela (*toxická epidermálna nekrolýza*)
- príznaky závažných psychických zmien alebo stavu, keď si u vás niekto všimne známky zmätenosti, ospalosť (somnia), stratu pamäti (amnézia), poruchy pamäti (zábudlivosť), nezvyčajné správanie alebo iné neurologické príznaky, vrátane mimovoľných alebo nekontrolovateľných pohybov. Tieto prejavy môžu predstavovať príznaky postihnutia mozgu (encefalopatia).

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú nazofaryngitída (zápal nosohltana), somnolencia (ospalosť), bolesť hlavy, únava a závrat. Na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky sa môžu vedľajšie účinky, ako je ospalosť, únava a závrat, vyskytovať častejšie. Tieto účinky sa však majú časom znižovať.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 p z 10 osôb

- nazofaryngitída (zápal nosohltana);
- somnolencia (ospalosť); bolesť hlavy.

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 osôb

- anorexia (strata chuti do jedla);
- depresia, nepriateľstvo alebo agresivita, úzkosť, nespavosť, nervozita alebo podráždenosť;
- záchvat, porucha rovnováhy, závrat (pocit nestability), letargia (nedostatok energie a nadšenia), tremor (svojvoľné trasenie);
- vertigo (pocit točenia);
- kašeľ;
- bolesť brucha, hnačka, dyspepsia (porucha trávenia), vracanie, nevoľnosť;
- vyrážka;
- asténia/únava (vyčerpanosť).

Menej časté: môžu postihovať až 1 zo 100 osôb

- znížený počet krvných doštičiek, znížený počet bielych krviniek;
- zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti;
- pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky, duševná porucha, nezvyčajné správanie, halucinácia, hnev, zmätenosť, záchvat paniky, citová nestabilita/kolísanie nálady, agitácia;

- amnézia (strata pamäti), porucha pamäti (zábudlivosť), abnormálna koordinácia/ataxia (porušené zosúladenie pohybov), parestézia (mravčenie), narušená pozornosť (strata koncentrácie);
- diplopia (dvojité videnie), rozmazané videnie;
- zvýšené/nezvyčajné hodnoty testov pečenej funkcie
- vypadávanie vlasov, ekzém, svrbenie;
- svalová slabosť, myalgia (bolesť svalov);
- úrazy.

Zriedkavé: môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb

- infekcia;
- znížený počet všetkých typov krviniek;
- závažné reakcie z precitlivosti (DRESS, anafylaktické reakcie [ťažké alergické reakcie], Quinckeho edém [opuch tváre, pier, jazyka a hrdla]);
- znížená koncentrácia sodíka v krvi;
- samovražda, poruchy osobnosti (problémy so správaním), nezvyčajné myslenie (pomalé myslenie, neschopnosť sústrediť sa);
- delírium;
- encefalopatia (podrobný popis príznakov nájdete v časti „Okamžite informujte svojho lekára“);
- záchvaty sa môžu zhoršiť alebo sa môžu objaviť častejšie;
- nekontrolovateľné svalové kŕče postihujúce hlavu, trup a končatiny, ťažkosti s kontrolovaním pohybov, hyperkinéza (nadmerná činnosť);
- zmena srdcového rytmu (elektrokardiogram);
- pankreatitída (zápal podžalúdkovej žľazy);
- zlyhanie pečene, hepatitída (žltacka);
- náhle zníženie funkcie obličiek;
- kožná vyrážka, ktorá môže tvoriť pluzgieri a vyzerá ako malé terčiky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou oblasťou, s tmavým prstencom okolo (*multiformný erytém*), rozsiahla vyrážka s pluzgiermi a olupovaním kože, hlavne *okolo úst, nosa, očí* a pohlavných orgánov (*Stevens-Johnsonov syndróm*) a závažnejšia forma spôsobujúca olupovanie kože na *viac ako 30 % povrchu tela (toxická epidermálna nekrolýza)*);
- rabdomyolýza (rozpad svalového tkaniva) a s tým spojené zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi. Výskyt je významne vyšší u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín;
- krívanie alebo ťažkosti pri chôdzi;
- kombinácia horúčky, svalovej stuhnutosti, nestabilného krvného tlaku a srdcovej frekvencie, zmätenosti, nízkej úrovne vedomia (môže ísť o prejavy poruchy nazývanej *neuroleptický malígny syndróm*). Rozšírenosť je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Matever

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na kartónovej škatuli a blistri po „EXP“.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Matever obsahuje

Liečivo je levetiracetam.

Jedna tableta Matever 250 mg obsahuje 250 mg levetiracetamu.

Jedna tableta Matever 500 mg obsahuje 500 mg levetiracetamu.

Jedna tableta Matever 750 mg obsahuje 750 mg levetiracetamu.

Jedna tableta Matever 1000 mg obsahuje 1 000 mg levetiracetamu.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: dihydrát hydrogén fosforečnanu vápenatého, mikrokryštalická celulóza, krosповidón, typ A, hydroxypropylcelulóza (L)

250 mg:

Filmová vrstva: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), mastenec, propylénglykol (E1520), farbivá*.

500 mg:

Filmová vrstva: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), hydroxypropylcelulóza (E463), propylénglykol (E1520), kyselina sorbová (E200), sorbinátoleát (E494), vanilín, farbivá*.

750 mg:

Filmová vrstva: hypromelóza (E464), červený oxid železitý (E172), makrogol/PEG 4000, oxid titaničitý (E171), farbivá*.

1000 mg:

Filmová vrstva: hypromelóza (E464), monohydrát laktózy, makrogol/PEG 4000, oxid titaničitý (E171).

* Farbivá sú:

250 mg tableta: indigokarmínový hliníkový lak (E132), hliníkový lak oranžovej žlti (sunset yellow) (E110), chinolínová žlt' hlinitý lak (E104).

500 mg tableta: chinolínová žlt' hlinitý lak (E104)

750 mg tableta: indigokarmínový hliníkový lak (E132), hliníkový lak oranžovej žlti (sunset yellow) (E110)

1000 mg tableta: (žiadne ďalšie farbivá).

Ako vyzerá Matever a obsah balenia

Matever 250 mg: Filmom obalené tablety sú modré, podlhovasté, obojstranne vypuklé.

Matever 500 mg: Filmom obalené tablety sú žlté, podlhovasté, obojstranne vypuklé..

Matever 750 mg: Filmom obalené tablety sú ružové, podlhovasté, obojstranne vypuklé.

Matever 1000 mg: Filmom obalené tablety sú biele, podlhovasté, obojstranne vypuklé.

Biely, nepriehľadný PVC/PE/PVDC-hliníkový blister v papierovej skladačke.

Tablety Matever sú balené v blistrových baleniach dodávaných v kartónových škatuliach obsahujúcich:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 a spoločné balenie 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 a spoločné balenie 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 a spoločné balenie 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet.

- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 a spoločné balenie 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

alebo

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA ELVIM
Tel:+371 67808450

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti (Estonia)

SIA ELVIM
Tel:+371 67808450

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Pharmathen S.A.

Polska

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ireland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.

Tel: +354 522 2900

Italia

Ecupharma S.r.l

Tel : +39-02-38238790

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd

Τηλ: +357 25371056

Latvija

SIA ELVIM

Tel:+371 67808450

Tel.: +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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Písomná informácia pre pacientov

Matever 100 mg/ml infúzny koncentrát levetiracetam

Pozorne si prečítajte celú písomnú predtým, ako začnete vy alebo vaše dieťa užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Matever a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Matever
3. Ako sa Matever podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Matever
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Matever a na čo sa používa

Levetiracetam koncentrát je liek proti epilepsii (liek používaný na liečbu epileptických záchvatov).

Matever sa používa:

- samostatne u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov s novodiagnostikovanou epilepsiou na liečbu určitých foriem epilepsie. Epilepsia je choroba, kedy má pacient opakované záchvaty (kŕče). Levetiracetam sa používa na liečbu formy epilepsie, pri ktorej záchvaty spočiatku ovplyvňujú iba jednu stranu mozgu, ale môžu sa potom rozšíriť na väčšiu plochu oboch strán mozgu (parciálne záchvaty s alebo bez sekundárnej generalizácie). Levetiracetam vám predpísal lekár na zníženie počtu záchvatov.
- ako prídavná liečba k iným antiepileptikám na liečbu:
 - parciálnych záchvatov s generalizáciou alebo bez nej u dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku od 4 rokov
 - myoklonických záchvatov (krátke záškľby svalov alebo skupiny svalov) dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s juvenilnou myoklonickou epilepsiou
 - primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov (veľké záchvaty vrátane straty vedomia) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou (druh epilepsie, o ktorej sa predpokladá, že má genetické príčiny)

Matever koncentrát je alternatíva pre pacientov, u ktorých dočasne nie je možné perorálne podanie antiepileptika Mateveru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Matever

Nepoužívajte Matever

- ak ste alergický na levetiracetam, deriváty pyrolidónu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Matever, obráťte sa na svojho lekára.

- Ak máte ťažkosti s obličkami, dbajte na pokyny lekára. Lekár rozhodne, či sa má vaša dávka upraviť.
- Ak spozorujete akékoľvek spomalenie rastu alebo neočakávaný rozvoj puberty u vášho dieťaťa, kontaktujte, prosím, svojho lekára.
- U niekoľkých osôb liečených antiepileptikami, ako je Matever, sa vyskytli myšlienky na seba poškodzovanie alebo samovraždu. Pokiaľ sa u vás objaví akýkoľvek príznak depresie a/alebo samovražedných myšlienok, obráťte sa, prosím, na svojho lekára.
- Ak máte v rodinnej alebo zdravotnej anamnéze nepravidelný srdcový rytmus (viditeľný v elektrokardiograme) alebo ak máte ochorenie a/alebo užívate liečbu, pre ktoré môžete mať nepravidelný tlkot srdca alebo porušenie rovnováhu solí.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak sa niektorý z nasledovných vedľajších účinkov zhorší alebo pretrváva dlhšie ako niekoľko dní:

- Abnormálne myšlienky, pocit podráždenosti, ak reagujete agresívnejšie ako zvyčajne alebo ak vy alebo vaša rodina a priatelia spozorujú u vás významné zmeny nálady alebo správania.
- **Zhoršenie epilepsie**
Záchvaty sa môžu zriedkavo zhoršiť alebo sa môžu objaviť častejšie, hlavne počas prvého mesiaca po začiatku liečby alebo zvýšení dávky. Ak sa u vás počas užívania Matever vyskytne ktorýkoľvek z týchto nových príznakov, čo najskôr vyhľadajte lekára.

Deti a dospievajúci

Matever nie je určený na vlastnú liečbu detí a dospievajúcich do 16 rokov v monoterapii.

Iné lieky a Matever

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte makrogol (liek užívaný ako laxatívum) 1 hodinu pred a 1 hodinu po užití levetiracetamu, pretože môže dôjsť k strate jeho účinku.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Levetiracetam môžete užívať počas tehotenstva len v prípade, že ho váš lekár po dôkladnom posúdení považuje za potrebný.

Liečbu nesmiete ukončiť bez toho, aby ste sa o tom poradili so svojim lekárom.

Riziko vrodených chýb pre vaše nenarodené dieťa nie je možné úplne vylúčiť.

Počas liečby sa neodporúča dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Matever môže narušiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať akékoľvek nástroje alebo stroje, pretože môže spôsobovať ospalosť. Pravdepodobnosť je vyššia na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky. Nemáte viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým sa nestanoví, že vaša schopnosť vykonávať takéto činnosti nie je ovplyvnená.

Matever obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 57.21 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v maximálnej jednorazovej dávke. To sa rovná 2.86 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa Matever podáva

Matever vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra vo forme intravenózneho infúzie.

Matever sa musí podávať dvakrát denne, jedenkrát ráno a jedenkrát večer, každý deň približne v rovnakom čase.

Intravenózna forma je alternatíva k perorálnemu podaniu. Môžete prejsť z liečby filmom obalenými tabletami alebo z liečby perorálnym roztokom na intravenóznú liekovú formu alebo opačne bez úpravy dávky. Vaša celková denná dávka a frekvencia podávania zostanú rovnaké.

Prídavná liečba a monoterapia (vo veku 16 rokov)

Dospelí (≥18 rokov) a dospievajúci (12 až 17 rokov) s hmotnosťou 50 kg alebo vyššou:

Odporúčaná dávka: medzi 1 000 mg a 3 000 mg každý deň.

Ak začínate užívať Matever po prvýkrát, váš lekár vám predpíše **nižšiu dávku** počas 2 týždňov pred podaním najnižšej dennej dávky.

Dávka u detí (4 až 11 rokov) a dospievajúcich (12 až 17 rokov) s hmotnosťou nižšou ako 50 kg:

Odporúčaná dávka: medzi 20 mg na kg telesnej hmotnosti a 60 mg na kg telesnej hmotnosti každý deň.

Spôsob a cesta podania

Matever je na intravenózne použitie. Odporúčaná dávka sa má najmenej v 100 ml kompatibilného rozpúšťadla a podávať infúziou počas 15 minút.

Pre lekárov a zdravotné sestry sú podrobnejšie pokyny na použitie Matever uvedené v časti 6.

Dĺžka liečby

- Nie sú žiadne skúsenosti s vnútro žilovým podávaním levetiracetamu počas obdobia dlhšieho ako 4 dni.

Ak prestanete používať Matever

Pri ukončovaní liečby, podobne ako pri iných antiepileptických liekoch, sa má Matever vysadzovať postupne, aby sa zabránilo zvýšenému výskytu záchvatov. Ak sa váš lekár rozhodne ukončiť vašu liečbu Mateverom, počúť vás, ako Matever postupne vysadzovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite informujte svojho lekára alebo choďte na najbližšiu lekársku pohotovosť, akú seba spozorujete:

- slabosť, pocity točenia alebo závrat alebo problémy s dýchaním, pretože môže ísť o príznaky závažnej alergickej (anafylaktickej) reakcie
- opuch tváre, pier, jazyka a hrdla (Quinkeho edém)
- príznaky podobné chrípke a vyrážku na tvári, po ktorých nasleduje šírenie kožnej vyrážky s vysokou teplotou, preukázané zvýšenie hodnoty pečeneových enzýmov v krvných testoch a zvýšenie určitého typu bielych krviniek (eozinofília), môže dôjsť aj ku zväčšeniu lymfatických uzlín (lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi [DRESS])
- príznaky ako je nízky objem moču, únava, nevoľnosť, vracanie, zmätenosť a opuch nôh, členkov alebo chodidiel, pretože môže ísť o príznaky náhleho zníženia funkcie obličiek
- kožnú vyrážku, ktorá môže tvoriť pľuzgiere a vyzerá ako malé terčiky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou oblasťou, s tmavým prstencom okolo) (*multiformný erytém*)
- po celom tele rozsiahlu vyrážku s pľuzgiermi a olupovaním, zvlášť okolo úst, nosa, očí a genitálií (Stevens-Johnsonov syndróm)
- závažnú formu vyrážky spôsobujúcu olupovanie kože na viac ako 30 % povrchu tela (*toxická epidermálna nekrolýza*)

- príznaky závažných psychických zmien alebo stavu, keď si u vás niekto všimne známky zmätenosti, ospalosť (somnia), stratu pamäti (amnézia), poruchy pamäti (zábudlivosť), nezvyčajné správanie alebo iné neurologické príznaky, vrátane mimovoľných alebo nekontrolovateľných pohybov. Tieto prejavy môžu predstavovať príznaky postihnúť mozgu (encefalopatia).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli nazofaryngitída (zápal nosohltana), somnolencia (ospalosť), bolesť hlavy, únava a závrat. Na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky sa môžu vedľajšie účinky ako je ospalosť, únava a závrat vyskytovať častejšie. Tieto účinky sa však majú časom znižovať.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- nazofaryngitída (zápal nosohltana);
- somnolencia (ospalosť); bolesť hlavy.

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 osôb

- anorexia (strata chuti do jedla);
- depresia, nepriateľstvo alebo agresivita, úzkosť, nespavosť, nervozita alebo podráždenosť;
- záchvat, porucha rovnováhy, závrat (pocit nestability), letargia (nedostatok energie a nadšenia), tremor (svojvoľné trasenie);
- vertigo (pocit točenia);
- kašeľ;
- bolesť brucha, hnačka, dyspepsia (porucha trávenia), vracanie, nevoľnosť;
- vyrážka;
- asténia/únava (vyčerpanosť).

Menej časté: môžu postihovať až 1 zo 100 osôb

- znížený počet krvných doštičiek, znížený počet bielych krviniek;
- zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti;
- pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky, duševná porucha, nezvyčajné správanie, halucinácia, hnev, zmätenosť, záchvat paniky, citová nestabilita/kolísanie nálady, agitácia;
- amnézia (strata pamäti), porucha pamäti (zábudlivosť), abnormálna koordinácia/ataxia (porušené zosúladienie pohybov), parestézia (mravčenie), narušená pozornosť (strata koncentrácie);
- diplopia (dvojité videnie), rozmazané videnie;
- zvýšené/nezvyčajné hodnoty testov pečenej funkcie;
- vypadávanie vlasov, ekzém, svrbenie;
- svalová slabosť, myalgia (bolesť svalov);
- úrazy.

Zriedkavé: môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb

- infekcia;
- znížený počet všetkých typov krviniek;
- závažné reakcie z precitlivenosti (DRESS, anafylaktické reakcie [ťažké alergické reakcie], Quinckeho edém [opuch tváre, pier, jazyka a hrdla]);
- znížená koncentrácia sodíka v krvi;
- samovražda, poruchy osobnosti (problémy so správaním), nezvyčajné myslenie (pomalé myslenie, neschopnosť sústrediť sa);
- delírium;
- encefalopatia (podrobný popis príznakov nájdete v časti „Okamžite informujte svojho lekára“);
- záchvaty sa môžu zhoršiť alebo sa môžu objaviť častejšie;
- nekontrolovateľné svalové kŕče postihujúce hlavu, trup a končatiny, ťažkosti s kontrolovaním pohybov, hyperkinéza (nadmerná činnosť);
- zmena srdcového rytmu (elektrokardiogram);
- pankreatitída (zápal podžalúdočnej žľazy);

- zlyhanie pečene, hepatitída (žltáčka);
- náhle zníženie funkcie obličiek;
- kožná vyrážka, ktorá môže tvoriť pluzgiere a vyzerá ako malé terčičky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou oblasťou, s tmavým prstencom okolo (*multiformný erytém*), rozsiahla vyrážka s pluzgiermi a olupovaním kože, hlavne okolo úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (*Stevens-Johnsonov syndróm*) a závažnejšia forma spôsobujúca olupovanie kože na viac ako 30 % povrchu tela (*toxická epidermálna nekrolýza*);
- rabdomyolýza (rozpad svalového tkaniva) a s tým spojené zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi. Výskyt je významne vyšší u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín;
- krívanie alebo ťažkosti pri chôdzi;
- kombinácia horúčky, svalovej stuhnutosti, nestabilného krvného tlaku a srdcovej frekvencie, zmätenosti, nízkej úrovne vedomia (môže ísť o prejavy poruchy nazývanej *neuroleptický malígny syndróm*). Rozšírenosť je významne vyššia u japonských pacientov v porovnaní s pacientmi z iných krajín.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Matever

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a kartónovej škatuli po "EXP".

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Matever obsahuje

Liečivo je levetiracetam. Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 100 mg levetiracetamu.

Ďalšie zložky sú trihydrát octanu sodného, kyselina octová ľadová, chlorid sodný, voda na injekciu.

Ako vyzerá Matever a obsah balenia

Matever infúzny koncentrát (Matever koncentrát) je číra, bezfarebná, sterilná tekutina.

Matever koncentrát v 5 ml injekčnej liekovke je balený do papierových skladačiek po 10 injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Pharmathen S.A., 6 Dervenakion Str., 15351 Pallini, Atíki, Grécko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti (Estonia)

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

Onkogen Kft.
Tel.: +36 70 310 1163

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh/Tel: +358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na správne použitie Mateveru sú uvedené v časti 3.

Jedna injekčná liekovka Matever koncentráta obsahuje 500 mg levetiracetamu (5 ml koncentráta 100 mg/ml). Na odporúčanú prípravu a podanie Matever koncentráta pozri Tabuľku 1 na dosiahnutie celkovej dennej dávky 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg alebo 3 000 mg rozdelených do dvoch dávok.

Tabuľka 1. Príprava a podanie Matever koncentráta

Dávka	Použitý objem	Objem rozpúšťadla	Čas infúzie	Frekvencia podávania	Celková denná dávka
250 mg	2,5 ml (polovica 5 ml injekčnej liekovky)	100 ml	15 minút	dvakrát denne	500 mg/deň
500 mg	5 ml (jedna 5 ml injekčná liekovka)	100 ml	15 minút	dvakrát denne	1 000 mg/deň
1 000 mg	10 ml (dve 5 ml injekčné liekovky)	100 ml	15 minút	dvakrát denne	2 000 mg/deň
1 500 mg	15 ml (tri 5 ml injekčné liekovky)	100 ml	15 minút	dvakrát denne	3 000 mg/deň

Tento liek je iba na jednorazové použitie, všetok nepoužitý roztok má byť zlikvidovaný.

Čas použiteľnosti po zriedení: Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po zriedení. Pokiaľ sa nepoužije okamžite, čas použiteľnosti po prvom otvorení a podmienky pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a za normálnych okolností by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, ak sa riedenie nevykonalo pri kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Zistilo sa, že Matever koncentrát je fyzikálne kompatibilný a chemicky stabilný, keď sa mieša s nasledovnými rozpúšťadlami na najmenej 24 hodín a uchováva sa v PVC vakoch pri kontrolovanej izbovej teplote 15-25 °C.

Rozpúšťadlá:

- Injekčný roztok chloridu sodného (0,9 %)
- Ringerov roztok s laktátom
- 5 % roztok glukózy