

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Matever 250 mg filmsko obložene tablete
Matever 500 mg filmsko obložene tablete
Matever 750 mg filmsko obložene tablete
Matever 1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Matever 250 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg levetiracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,0025 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Matever 500 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg levetiracetama.

Matever 750 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg levetiracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,08 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Matever 1000 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg levetiracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3,8 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Matever 250 mg filmsko obložene tablete

modre, podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete

Matever 500 mg filmsko obložene tablete

rumene, podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete

Matever 750 mg filmsko obložene tablete

rožnate, podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete

Matever 1000 mg filmsko obložene tablete

bele, podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Matever je indicirano za samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih in mladostnikih od 16. leta starosti z na novo diagnosticirano epilepsijo.

Zdravilo Matever je indicirano za dopolnilno zdravljenje:

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od 1 meseca starosti, z epilepsijo.
- miokloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti z juvenilno mioklonično epilepsijo.
- primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Paricalni napadi

Priporočeni odmerek za samostojno zdravljenje (od 16. leta starosti) in dopolnilno zdravljenje je enak kot je navedeno spodaj.

Vse indikacije

Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg in več

Začetni terapevtski odmerek je 500 mg dvakrat na dan. Z njim se lahko začne prvi dan zdravljenja. Vendar pa lahko na podlagi zdravnikove ocene zmanjšanja epileptičnih napadov v primerjavi z možnimi neželenimi učinki daje manjši začetni odmerek 250 mg na dan. Po dveh tednih se ga lahko poveča na 500 mg dvakrat na dan.

Dnevni odmerek se lahko poveča do 1500 mg dvakrat na dan glede na klinični odziv in toleranco. Na vsaka 2 tedna do 4 tedne se lahko odmerek poveča ali zmanjša za 250 mg ali 500 mg dvakrat na dan.

Mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo manj kot 50 kg, in otroci od 1 meseca starosti

Zdravnik mora predpisati najbolj primerno farmacevtsko obliko, obliko pakiranja in jakost v skladu s telesno maso, starostjo in odmerkom. Za prilagajanje odmerka glede na telesno maso glejte poglavje *Pediatrična populacija*.

Prekinitev

Če je treba zdravljenje z levetiracetamom prekiniti, je priporočljivo zdravljenje opustiti postopno (npr. pri odraslih in mladostnikih, ki tehtajo več kot 50 kg: zmanjševanje odmerka za 500 mg dvakrat na dan na vsaka dva tedna do štiri tedne; pri dojenčkih, starejših od 6 mesecev, otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg: zmanjšanje odmerka ne sme preseči 10 mg/kg dvakrat na dan vsaka dva tedna; pri dojenčkih (mlajših od 6 mesecev): zmanjšanje odmerka ne sme preseči 7 mg/kg dvakrat na dan vsaka dva tedna).

Posebne populacije

Starejši (65 let in starejši)

Pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte spodaj "Bolniki z ledvično okvaro").

Bolniki z ledvično okvaro

Dnevni odmerek je treba prilagoditi individualno glede na delovanje ledvic.

Sklicujoč se na spodnjo preglednico se odmerek za odrasle bolnike prilagodi kot je navedeno. Za uporabo te preglednice je treba predhodno oceniti bolnikov očistek kreatinina (CL_{cr}) v ml/min. CL_{cr} v ml/min je pri odraslih in mladostnikih, ki tehtajo 50 kg in več, mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) po formuli:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{starost (leta)}] \times \text{masa (kg)}}{72 \times \text{koncentracija kreatinina v serumu (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ za ženske})$$

CL_{cr} je prilagojen na telesno površino (BSA - *body surface area*) na sledeč način:

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

Prilagoditev odmerjanja pri odraslih in mladostnikih, ki tehtajo več kot 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic:

skupina	očistek kreatinina (ml/min/1,73m ²)	odmerjanje in pogostnost
normalno delovanje ledvic	≥ 80	500 do 1500 mg dvakrat na dan
bla ga ledvična okvara	50–79	500 do 1000 mg dvakrat na dan
zmerna ledvična okvara huda	30–49	250 do 750 mg dvakrat na dan 250
ledvična okvara bolniki s	< 30	do 500 mg dvakrat na dan 500 do
končno ledvično odpovedjo	–	1000 mg enkrat na dan ⁽²⁾
na dializi ⁽¹⁾		

(1) Prvi dan zdravljenja z levetira cetamom je priporočljiv začetni odmerek 750 mg.

(2) Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 250 do 500 mg.

Pri otrocih z ledvično okvaro je treba odmerek levetiracetama prilagoditi glede na delovanje ledvic, kajti z njihovim delovanjem je povezan tudi očistek levetiracetama. To priporočilo temelji na študiji pri odraslih bolnikih z ledvično okvaro.

CL_{cr} v ml/min/1,73 m² je pri mlajših mladostnikih, otrocih in dojenčkih, mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) z uporabo naslednje formule (po Schwartzovi formuli):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{višina (cm)} \times ks}{\text{koncentracija kreatinina v serumu (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 pri dojenčkih do 1 leta starosti; ks = 0,55 pri otrocih, mlajših od 13 let in pri mladostnicah;
ks = 0,7 pri mladostnikih moškega spola

Prilagoditev odmerjanja pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic:

skupina	očistek kreatinina	odmerjanje in pogostnost ⁽¹⁾	
	(ml/min/1,73 m ²)	Dojenčki od 1 do manj kot 6 mesecev	Dojenčki od 6. do 23. meseca, otroci in mladostniki, ki tehtajmanj kot 50 kg
normalno delovanje ledvic	≥ 80	7 do 21 mg/kg (0,07 do 0,21 ml/kg) dvakrat na dan	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dvakrat na dan
blaga ledvična okvara	50-79	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) dvakrat na dan	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dvakrat na dan
zmerna ledvična okvara	30-49	3,5 do 10,5 mg/kg (0,035 do 0,105 ml/kg) dvakrat na dan	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dvakrat na dan
huda ledvična okvara	< 30	3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg) dvakrat na dan	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dvakrat na dan
bolniki s končno ledvično odpovedjo na dializi	--	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) enkrat na dan (2) (4)	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) enkrat na dan (3) (5)

(1) Pri odmerkih, manjših od 250 mg, pri odmerkih, večjih od 250 mg, pri katerih priporočljivega odmerjanja ni mogoče doseči z jemanjem več tablet in pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, je treba uporabiti levetiracetam v obliki peroralne raztopine.

(2) Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

(3) Prvi dan zdravljenja z levetiracetamom je priporočljiv začetni odmerek 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

(4) Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg).

(5) Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro z očistkom kreatinina ne moremo vedno pravilno oceniti stopnje ledvične odpovedi. Če je očistek kreatinina < 60 ml/min/1,73 m², je priporočljivo zmanjšati dnevni vzdrževalni odmerek za 50 %.

Pediatrična populacija

Zdravnik mora glede na starost, telesno maso in odmerek predpisati najustreznejšo farmacevtsko obliko, velikost pakiranja in jakost.

Farmacevtska oblika tableta ni prilagojena za uporabo pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let. Pri tej populaciji je najprimernejša farmacevtska oblika za uporabo peroralna raztopina. Poleg tega jakosti tablet, ki so na voljo, niso primerne za začetno zdravljenje pri otrocih, ki tehtajo manj kot 25 kg, pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet, ali za dajanje odmerkov, manjših od 250 mg. V vseh teh primerih se mora uporabiti peroralno raztopino.

Samostojno zdravljenje

Pri samostojnem zdravljenju pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, varnost in učinkovitost levetiracetama nista bili dokazani. Na razpolago ni nobenih podatkov.

Mladostniki (od 16 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več s parcialnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje z na novo diagnosticirano epilepsijo.

Glejte poglavje zgoraj *Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več.*

Dopolnilno zdravljenje za dojenčke, stare od 6 do 23 mesecev, otroke (od 2 do 11 let) in mladostnike (od 12 do 17 let), ki tehtajo manj kot 50 kg

Pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let, je najprimernejša farmacevtska oblika za uporabo peroralna raztopina.

Pri otrocih, starejših od 6 let, je treba uporabiti levetiracetam v obliki peroralne raztopine pri odmerkih, manjših od 250 mg, pri odmerkih, večjih od 250 mg, pri katerih priporočljivega odmerjanja ni mogoče doseči z jemanjem več tablet in pri bolnikih, ki ne morejo požirati tablet.

Pri vseh indikacija je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek. Začetni odmerek za otroke in mladostnike do 25 kg je 250 mg dvakrat na dan, največji odmerek pa 750 mg dvakrat na dan.

Pri otrocih, ki tehtajo 50 kg ali več, je odmerjanje enako kot pri odraslih za vse indikacije
Za vse indikacije glejte poglavje zgoraj *Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več.*

Dopolnilno zdravljenje za dojenčke, stare od 1 do manj kot 6 mesecev

Farmacevtska oblika, ki je prilagojena za uporabo pri tej skupini, je peroralna raztopina.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete se zaužijejo peroralno z dovolj tekočine. Jemljejo se lahko s hrano ali brez nje. Po peroralnem dajanju se lahko okusi grenak okus levetiracetama. Dnevni odmerek se daje razdeljen v dva enaka odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali druge pirolidonske derivate ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro je lahko pri uporabi učinkovine levetiracetam potrebna prilagoditev odmerka. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je pred izbiro odmerka priporočljivo oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).

Akutna poškodba ledvic

Uporaba levetiracetama je bila zelo redko povezana z akutno poškodbo ledvic, ki se lahko pojavi v razponu od nekaj dni do nekaj mesecev od uporabe.

Krvna slika

V redkih primerih, običajno na začetku zdravljenja, so opisali zmanjšanje števila krvnih celic (nevtropenija, agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija in pancitopenija) v povezavi z uporabo levetiracetama. Priporoča se določitev celotne krvne slike pri bolnikih, ki imajo močno slabost, piroksijo, ponavljajoče okužbe ali motnje v koagulaciji (poglavje 4.8).

Samomor

Pri bolnikih, ki so se zdravili z antiepileptiki (vključno z levetiracetamom), so poročali o samomoru, poskusu samomora, samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov depresije in/ali samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki depresije in/ali samomorilnega razmišljanja ali vedenja.

Nenormalno in nasilno vedenje

Levetiracetam lahko povzroči psihotične simptome in vedenjske spremembe, vključno z razdražljivostjo in agresivnostjo. Bolnike, zdravljene z levetiracetamom, je treba spremljati glede razvoja psihiatričnih znakov, ki kažejo na pomembne spremembe v razpoloženju in/ali spremembe osebnosti. Če so take spremembe vedenja opažene, je treba razmisliti o prilagoditvi zdravljenja ali postopni prekinitvi zdravljenja. Če razmišljate o prekinitvi zdravljenja, glejte poglavje 4.2.

Poslabšanje epileptičnih napadov

Kot pri drugih vrstah antiepileptikov se lahko tudi pri levetiracetamu redko poslabša pogostnost ali resnost epileptičnih napadov. O tem paradoksnem učinku so večinoma poročali v prvem mesecu po uvedbi levetiracetama ali povečanju odmerka in je bil po prekinitvi zdravljenja ali ob zmanjšanju odmerka reverzibilen. Bolnikom je treba svetovati, naj se v primeru poslabšanja epilepsije takoj posvetujejo z zdravnikom.

Podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu

Med spremljanjem po začetku trženja zdravila so bili opaženi redki primeri podaljšanja intervala QT na EKG. Leveteracetam je treba uporabljati previdno pri bolnikih s podaljšanim intervalom QTc, pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na interval QTc, ali pri bolnikih z že obstoječimi boleznimi srca ali motnjami elektrolitov.

Pediatrična populacija

Farmacevtska oblika tableta ni prilagojena za uporabo pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 6 let.

Podatki, ki so na razpolago pri otrocih, ne kažejo vpliva na rast in puberteto. Vendar pa dolgoročni učinki na učenje, inteligenco, rast, delovanje žlez, puberteto in rodnost pri otrocih ostajajo neznani.

Pomožne snovi

Zdravili Matever 250 mg filmsko obložene tablete in Matever 500 mg filmsko obložene tablete vsebujeta barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije. Zdravilo Matever 1000 mg filmsko obložene tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antiepileptiki

Predmarketinški podatki iz kliničnih študij izvedenih pri odraslih kažejo, da levetiracetam ne vpliva na serumsko koncentracijo drugih protiepileptičnih zdravil (fenitoina, karbamazepina, valprojske kisline, fenobarbitala, lamotrigina, gabapentina in primidona), in da ta protiepileptična zdravila ne vplivajo na farmakokinetiko levetiracetama.

Tako kot pri odraslih, tudi pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli do 60 mg/kg/dan levetiracetama, ni jasnih dokazov o klinično značilnem medsebojnem delovanju z zdravili.

Retrospektivna ocena o farmakokinetičnih interakcijah pri otrocih in mladostnikih z epilepsijo (od 4 do 17 let) je potrdila, da dopolnilna terapija s peroralno vzetim levetiracetamom ni vplivala na koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja pri sočasnem dajanju karbamazepina in valproata. Vendar pa podatki nakazujejo, da je pri otrocih, ki jemljejo protiepileptična zdravila, ki inducirajo encime, povečan očistek levetiracetama za 20 %. Prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Probenecid

Ugotovili so, da probenecid (500 mg štirikrat na dan), ki preprečuje ledvično tubularno sekrecijo, zavre ledvični očistek primarnega presnovka, ne pa levetiracetama. Kljub temu ostane koncentracija primarnega presnovka nizka.

Metotreksat

Ob sočasni uporabi levetiracetama in metotreksata so poročali o zmanjšanjem izločanju metotreksata, ki povzroči zvišano/podaljšano koncentracijo metotreksata v krvi do potencialno toksične ravni. Koncentracijo metotreksata in levetiracetama v krvi je treba skrbno spremljati pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z obema učinkovinama.

Peroralni kontraceptivi in druge farmakokinetične interakcije

Levetiracetam v odmerku 1000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela); endokrini parametri (luteinizirajoči hormon in progesteron) se niso spremenili. Levetiracetam v odmerku 2000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko digoksina in varfarina; protrombinski čas se ni spremenil. Sočasna uporaba levetiracetama z digoksinom, s peroralnimi kontraceptivi in z varfarinom ni vplivala na njegovo farmakokinetiko.

Odvajala

Obstajajo posamezna poročila o zmanjšani učinkovitosti levetiracetama pri sočasni uporabi makrogola, ki je osmotsko odvajalo, in peroralnega levetiracetama. Zaradi tega se makrogola ne sme jemati peroralno eno uro pred in eno uro po jemanju levetiracetama.

Hrana in alkohol

Hrana ne vpliva na obseg absorpcije levetiracetama, rahlo pa zmanjša hitrost absorpcije. Podatkov o interakciji levetiracetama z alkoholom ni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi mora svetovati zdravnik specialist. Če ženska načrtuje nosečnost, je treba ponovno pretehtati zdravljenje z levetiracetamom. Kot pri vseh drugih antiepileptikih se je treba nenadni prekinitvi uporabe levetiracetama izogniti, saj lahko to povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka. Kadar koli je mogoče, je treba uporabiti samostojno zdravljenje, ker je lahko zdravljenje z več antiepileptiki (odvisno od antiepileptika) povezano z večjim tveganjem za prirojene malformacije kot samostojno zdravljenje.

Nosečnost

Veliko podatkov, pridobljenih v obdobju trženja o nosečnicah, ki so bile izpostavljene samostojnemu zdravljenju z levetiracetamom (več kot 1800, od katerih jih je bilo več kot 1500 izpostavljenih med prvim trimesečjem), ne kažejo na povečanje tveganja za večje prirojene malformacije. O nevrološkem razvoju otrok, ki so bili *in utero* izpostavljeni levetiracetamu, uporabljenim samostojno, so na voljo samo omejeni dokazi. Vendar pa trenutne epidemiološke študije (pri približno 100 otrocih) ne kažejo

na povečano tveganje za nevrološko razvojne motnje ali zaostalosti.

Levetiracetam se lahko uporablja med nosečnostjo, če se po skrbnem pretehtanju ugotovi, da je to klinično potrebno. V tem primeru se priporoča najmanjši učinkovit odmerek.

Fiziološke spremembe med nosečnostjo lahko vplivajo na koncentracijo levetiracetama. V času nosečnosti so opazili zmanjšano koncentracijo levetiracetama v plazmi. To zmanjšanje koncentracije je bolj izrazito v tretjem trimesečju (do 60% glede na običajno koncentracijo pred nosečnostjo). Zagotoviti je treba ustrezno klinično spremljanje nosečnic, ki se zdravijo z levetiracetamom.

Dojenje

Levetiracetam se izloča v materino mleko, zato dojenje ni priporočljivo. Če je zdravljenje z levetiracetamom v obdobju dojenja potrebno, se mora pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja glede na pomembnost dojenja.

Plodnost

V študijah na živalih vpliva na plodnost niso odkrili (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov ni na razpolago. Možno tveganje za človeka ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Levetiracetam ima majhen do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Pri nekaterih bolnikih se lahko zaradi različne individualne občutljivosti predvsem na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka pojavi somnolenca ali drugi simptomi povezani s centralnim živčnim sistemom. Ti bolniki morajo biti zato previdni pri izvajanju zahtevnih opravil, npr. pri vožnji vozil ali upravljanju strojev. Bolnikom svetujemo, naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ni potrjeno, da zdravilo ne vpliva na njihovo sposobnost izvajanja teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili nazofaringitis, somnolenca, glavobol, utrujenost in omotica. Profil neželenih učinkov, ki je opisan spodaj, temelji na analizi združenih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj za vse preučevane indikacije, v katerih so z levetiracetamom zdravili 3416 bolnikov. Ti podatki so dopolnjeni s podatki iz ustreznih odprtih, razširjenih študij o uporabi levetiracetama ter s podatki iz obdobja trženja zdravila. Varnostni profil levetiracetama je v splošnem podoben v vseh starostnih skupinah (odrasli in pediatrični bolniki) in pri vseh odobrenih indikacijah za zdravljenje epilepsije.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah (odrasli, mladostniki, otroci in dojenčki, starejši od 1 meseca) in v obdobju trženja, so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki so razporejeni po padajoči resnosti ter sledeči pogostnosti: zelo pogosti: ($\geq 1/10$); pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni: ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki: ($< 1/10.000$).

<u>MedDRA organski sistem</u>	<u>Pogostnost</u>			
	<u>Zelo pogosti</u>	<u>Pogosti</u>	<u>Občasni</u>	<u>Redki</u>
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	na zofaringitis			okužba
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>			trombocitopenija, levkopenija	pancitopenija, nevtropenija, agranulocitoza

<u>Bolezni imunskega sistema</u>				reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), preobčutljivost (vključno z angioedemom in anafilakso)
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>		anoreksija	zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase	hiponatriemija
<u>Psihiatrične motnje</u>		depresija, sovražnost/agresivnost, anksioznost, nespečnost, živčnost/razdražljivost	poskus samomora, razmišljanje o samomoru, psihotične motnje, nenormalno vedenje, halucinacije, jeza, stanje zmedenosti, napad panike, čustvena labilnost/nihanja v razpoloženju, agitacija	samomor, osebne motnje, motnje mišljenja, delirij
<u>Bolezni živčevja</u>	somnolenca, glavobol	konvulzije, motnje ravnotežja, omotica, letargija, tremor	amnezija, oslabljen spomin, poslabšana koordinacija/ataksija, parestezija, motnje pozornosti	chorea atetozna, diskinezija, hiperkinezija, motnje hoje, encefalopatija, poslabšanje epilepsije, nevroleptični maligni sindrom*
<u>Očesne bolezni</u>			diplopija, zamagljen vid	
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>		vrtoглаvica		
<u>Srčne bolezni</u>				podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>		kašelj		
<u>Bolezni prebavil</u>		bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, bruhanje, navzeja		pankreatitis
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>			nenormalne vrednosti jetrnih funkcij	odpoved jeter, hepatitis
<u>Bolezni kože in podkožja</u>		izpuščaj	alopecija, ekcem, pruritus	toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnsonov sindrom</i> , multiformni eritem
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>			mišična oslabelost, mialgija	rabdomioliza in zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi*
<u>Bolezni sečil</u>				akutna poškodba ledvic
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>		astenija/utrujenost		

Poškodbe in zastrupitve in za pleti pri posegih			poškodba	
---	--	--	----------	--

*Prevalenca je bistveno višja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki

Opis izbranih neželenih učinkov

Tveganje za pojav anoreksije je večje pri sočasni uporabi levetiracetama in topiramata. V nekaterih primerih alopecije so po prekinitvi zdravljenja z levetiracetamom opazili izboljšanje. Supresija kostnega mozga je bila identificirana v nekaterih primerih pancitopenije.

Primeri encefalopatije so se običajno pojavili na začetku zdravljenja (od nekaj dni do nekaj mesecev) in so bili reverzibilni, ko se je zdravljenje prekinilo.

Pediatrična populacija

Skupno 190 bolnikov, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, so zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih in odprtih, razširjenih študijah. Od tega so 60 bolnikov zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih študijah. V s placebom nadzorovanih in odprtih, razširjenih študijah so zdravili 645 bolnikov, starih od 4 do 16 let; od tega so 233 bolnikov zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih študijah. V obeh starostnih skupinah pediatričnih bolnikov so podatki dopolnjeni s postmarketinškimi izkušnjami pri uporabi levetiracetama.

Dodatno so v študijo o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom vključili 101 dojenčka, mlajšega od 12 mesecev. Pri dojenčkih, mlajših od 12 mesecev ni bil ugotovljen noben nov zadržek glede varnosti levetiracetama.

Profil neželenih učinkov levetiracetama je v splošnem podoben v vseh starostnih skupinah in pri vseh odobrenih indikacijah za zdravljenje epilepsije. Pri pediatričnih bolnikih so bili podatki o varnosti iz s placebom nadzorovanih študij skladni z varnostnim profilom levetiracetama pri odraslih. Razlika je bila le pri vedenjskih in psihiatričnih neželenih učinkih, ki so bili pogostejši pri otrocih kot pri odraslih. Pogosteje kot v drugih starostnih skupinah ali v skupnem varnostnem profilu so pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 16 let, poročali o bruhanju (zelo pogosto, 11,2 %), agitaciji (pogosto, 3,4 %), nihanjih razpoloženja (pogosto, 2,1 %), čustveni labilnosti (pogosto, 1,7 %), agresiji (pogosto, 8,2 %), nenormalnem vedenju (pogosto, 5,6 %) in letargiji (pogosto, 3,9 %). Pogosteje kot v drugih starostnih skupinah ali v skupnem varnostnem profilu so pri dojenčkih in otrocih, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, poročali o razdražljivosti (zelo pogosto, 11,7 %) in poslabšani koordinaciji (pogosto, 3,3 %).

Dvojno slepa, s placebom nadzorovana pediatrična študija o varnosti z modelom o enakovrednosti zdravljenja je pokazala kognitivne in nevropsihološke učinke levetiracetama, pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 16 let s parcialnimi napadi. Ugotovili so, da se levetiracetam pri populaciji po protokolu ne razlikuje (ni manjvredno) od placeba glede spremembe od začetnih vrednosti rezultatov testiranja spomina in pozornosti (*Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite*). Rezultati povezani z vedenjskimi in emocionalnimi funkcijami kažejo pri bolnikih, ki se zdravijo z levetiracetamom, poslabšanje agresivnega obnašanja, ki se izmeri na standardiziran in sistematičen način z uporabo validiranega merskega instrumenta (*CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist*). Kljub temu pa se osebam, ki so jemale levetiracetam med dolgotrajno, odprto, sledilno študijo, v povprečju niso poslabšale njihove vedenjske in emocionalne funkcije; natančneje, rezultati meritev agresivnega obnašanja niso bili slabši od začetnih vrednosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri prevelikem odmerjanju zdravila Matever so opažali somnolenco, agitiranost, agresivnost, zmanjšano stopnjo zavesti, depresijo dihanja in komo.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Po akutnem prevelikem odmerjanju lahko želodec izpraznimo z izpiranjem ali sprožitvijo bruhanja. Specifičnega antidota za levetiracetam ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja je simptomatsko in lahko vključuje hemodializo. Učinkovitost dializne ekstrakcije levetiracetama je 60 %, primarnega presnovka pa 74 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX14.

Učinkovina levetiracetam je pirolidonski derivat (S-enantiomer α -etil-2-okso-1-pirolidinacetamida), ki kemično ni podoben drugim protiepileptičnim učinkovinam.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja levetiracetama še vedno ni popolnoma pojasnjen. Poskusi *in vitro* in *in vivo* kažejo, da levetiracetam ne spreminja osnovnih značilnosti celic in normalnega živčnega prenosa. *In vitro* študije so pokazale, da levetiracetam vpliva na nivo Ca^{2+} znotraj nevrona preko delne inhibicije Ca^{2+} kanalčkov tipa N in zmanjšanjem sproščanja Ca^{2+} iz zaloga znotraj nevrona. Poleg tega delno preprečuje inhibicijo GABA in glicinskih kanalčkov povzročeno z Zn^{2+} in β -karbolini. Nadalje se je za levetiracetam v *in vitro* študijah pokazalo, da se veže na specifično mesto v možganskem tkivu glodalcev. To vezavno mesto je sinaptični vezikularni protein 2A, ki naj bi bil udeležen pri fuziji veziklov in eksocitozi neurotransmiterjev. Levetiracetam in sorodni analogi kažejo vrstni red afinitete za vezavo na sinaptični vezikularni protein 2A, ki korelira z jakostjo protiepileptične zaščite pri mišjem audiogenem modelu epilepsije. Ta odkritja kažejo, da bi lahko interakcija med levetiracetamom in sinaptičnim vezikularnim proteinom 2A prispevala k protiepileptičnemu delovanju zdravila.

Farmakodinamični učinki

Levetiracetam povzroči zaščito pred parcialnimi in primarno generaliziranimi napadi pri širokem spektru živalskih modelov in nima prokonvulzivnega učinka. Njegov primarni presnovek ni aktiven. Delovanje na parcialne in generalizirane epileptične napade (epileptiformno proženje/fotoparoksizmalen odgovor) potrjuje njegov širok spekter farmakološkega profila levetiracetama pri ljudeh.

Klinična učinkovitost in varnost

Dopolnilno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od 1 meseca starosti, z epilepsijo

Pri odraslih je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v 3 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah s 1000 mg, 2000 mg ali 3000 mg/dan, razdeljenih na dva odmerka, ter s trajanjem zdravljenja do 18 tednov. Delež bolnikov iz zbranih analiz, pri katerih je bilo doseženo 50 ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov na teden pri stalnem odmerku (12/14 tednov), je bil 27,7 % pri bolnikih, ki so prejeli 1000 mg, 31,6 % pri bolnikih, ki so prejeli 2000 mg in 41,3 % pri bolnikih, ki so prejeli 3000 mg levetiracetama, ter 12,6 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (od 4 do 16 let) je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala 198 bolnikov in trajala 14 tednov. V tej študiji so bolniki prejeli stalen odmerek 60 mg/kg/dan (odmerjanje dvakrat na dan).

Pri 44,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo 50 ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 11,4 % bolnikov brez napada vsaj 6 mesecev, 7,2 % pa jih je bilo brez napada vsaj 1 leto.

Pri pediatričnih bolnikih (od 1 meseca do manj kot 4. leta starosti) je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala 116 bolnikov in je trajala 5 dni. V tej študiji so bolnikom glede na njihovo starost predpisali shemo titriranja dnevnega odmerka peroralne raztopine po 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ali 50 mg/kg. V tej študiji so pri dojenčkih, od 1. meseca do manj kot 6. meseca starosti, uporabljali odmerek 20 mg/kg/dan titriran do 40 mg/kg/dan, za dojenčke in otroke, od 6. meseca do manj kot 4. leta starosti, pa odmerek 25 mg/kg/dan titriran do 50 mg/kg/dan. Celokupni dnevni odmerek so dali dvakrat na dan.

Osnovno merilo učinkovitosti je bila stopnja odziva (odstotek bolnikov z ≥ 50 % znižanjem povprečnih pogostosti parcialnih napadov na dan glede na začetne vrednosti), ki jo je na 48-urnem EEG posnetku določil ocenjevalec, ki ni vedel kdo je prejel placebo in kdo zdravilo. Analiza učinkovitosti je vključevala 109 bolnikov, ki so imeli vsaj 24-urni EEG posnetek v začetnem in evalvacijskem obdobju. 43,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom in 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, se je na zdravljenje odzvalo. Rezultati so skladni znotraj posamezne starostne skupine. Pri nadaljnjem dolgotrajnem zdravljenju je bilo 8,6 % bolnikov brez napadov najmanj 6 mesecev in 7,8 % bolnikov najmanj 1 leto. V s placebom nadzorovanih kliničnih študijah je bilo izpostavljenih 35 dojenčkov, mlajših od 1 leta, s parcialnimi napadi, od katerih je bilo le 14 mlajših od 6 mesecev.

Samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih, od 16. leta starosti, z na novo diagnosticirano epilepsijo

Učinkovitost levetiracetama za samostojno zdravljenje je bila dokazana, v dvojno slepi študiji z vzporednimi skupinami, ki dokazuje da levetiracetam po učinkovitosti ni nič slabši od karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR), pri 576 bolnikih, starih 16 let ali več, z na novo ali nedavno diagnosticirano epilepsijo. Bolniki so morali imeti neizzvane parcialne napade ali samo generalizirane tonično-klonične napade. Bolniki so randomizirano prejeli 400-1200 mg karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR) na dan ali 1000-3000 mg levetiracetama na dan, trajanje zdravljenja pa je bilo do 121 tednov odvisno od odziva.

73,0 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 72,8 % bolnikov, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem (CR), je bilo šest mesecev brez napadov; prilagojena absolutna razlika med zdravljenjema je bila 0,2 % (95 % CI: 7,8-8,2). Več kot polovica preiskovancev 12 mesecev ni imela napadov (56,6 % preiskovancev, ki so prejeli levetiracetam, in 58,5 % preiskovancev, ki so prejeli karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem).

V študiji, ki je odražala klinično prakso, je bilo mogoče pri omejenem številu bolnikov, ki so se odzvali na dopolnilno zdravljenje z levetiracetamom (36 od 69 odraslih bolnikov), prekiniti sočasno protiepileptično zdravljenje.

Dopolnilno zdravljenje miokloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti, z juvenilno mioklonično epilepsijo

Učinkovitost levetiracetama je bila dokazana v dvojno slepi, s placebom nadzorovani 16-tedenski študiji pri bolnikih, od 12. leta starosti, z idiopatsko generalizirano epilepsijo z miokloničnimi napadi pri različnih sindromih. Večina bolnikov je imela juvenilno mioklonično epilepsijo.

V tej študiji je bil odmerek levetiracetama 3000 mg na dan, razdeljen na dva odmerka. 58,3 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 23,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je imelo vsaj 50-odstotno zmanjšanje števila dni z miokloničnimi napadi na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 28,6 % bolnikov brez miokloničnih napadov vsaj 6 mesecev, 21,0 % pa jih je bilo brez miokloničnih napadov vsaj 1 leto.

Dopolnilno zdravljenje primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti, z idiopatsko generalizirano epilepsijo

Učinkovitost levetiracetama je bila dokazana v 24-tedenski dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala odrasle, mladostnike in omejeno število otrok z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi (PGTC) napadi pri različnih sindromih (juvenilna mioklonična epilepsija, juvenilna epilepsija z absencami, otroška epilepsija z absencami ali epilepsija z grand mal napadi pri prebujanju). V tej študiji je bil odmerek levetiracetama za odrasle in mladostnike 3000 mg na dan, za otroke pa 60 mg/kg/dan, razdeljen na dva odmerka.

Pri 72,2 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 45,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo 50 ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti PGTC napadov na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 47,4 % bolnikov brez tonično-kloničnih napadov vsaj 6 mesecev, 31,5 % pa jih je bilo brez tonično-kloničnih napadov vsaj 1 leto.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Levetiracetam je zelo lahko topna in permeabilna snov. Ima linearni farmakokinetični profil, z majhno intra- in interindividualno variabilnostjo. Očistek se po ponavljajočem dajanju ne spremeni. Med spoloma, rasami ali cirkadiano ni znakov pomembne variabilnosti. Farmakokinetični profil pri bolnikih z epilepsijo je primerljiv s farmakokinetičnim profilom pri zdravih prostovoljcih.

Zaradi popolne in linearne absorpcije je koncentracijo levetiracetama v plazmi mogoče predvideti na podlagi peroralnega odmerka, izraženega v mg/kg telesne mase. Koncentracije levetiracetama v plazmi zato ni treba kontrolirati.

Pri odraslih in otrocih so ugotovili pomembno povezavo med koncentracijo v plazmi in slini (razmerje koncentracij slina/plazma se giblje med 1 in 1,7 za tableto in za peroralno raztopino 4 ure po odmerku).

Odrasli in mladostniki

Absorpcija

Levetiracetam se po peroralni uporabi hitro absorbira. Absolutna biološka uporabnost peroralno uporabljenega zdravila je skoraj 100 %.

Največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) dosežemo 1,3 ure po odmerku. Ob uporabi dvakrat na dan dosežemo stanje dinamičnega ravnovesja v dveh dneh.

Po posamičnem 1000 mg odmerku je največja koncentracija (C_{max}) po navadi 31 µg/ml, po ponavljajočih odmerkih 1000 mg dvakrat na dan pa 43 µg/ml.

Obseg absorpcije ni odvisen od odmerka; hrana ga ne spremeni.

Porazdelitev

Pri ljudeh ni podatkov o porazdelitvi levetiracetama v tkivih.

Tako levetiracetam kot njegov primarni presnovek se ne vežeta pomembno na beljakovine v plazmi (< 10 %). Volumen porazdelitve levetiracetama je približno 0,5 do 0,7 l/kg, kar je blizu vrednosti celotnega volumna vode v telesu.

Biotransformacija

Levetiracetam se pri ljudeh ne presnavlja obsežno. Glavna presnovna pot (24 % odmerka) je encimska hidroliza acetamidne skupine. Izooblike jetrnega citokroma P₄₅₀ ne sodelujejo pri nastajanju primarnega presnovka ucb L057. Hidrolizo acetamidne skupine so izmerili v številnih tkivih vključno s krvnimi celicami. Presnovek ucb L057 ni farmakološko aktiven.

Odkrili so še dva manj pomembna presnovka. Eden nastane s hidroksilacijo pirolidonskega obroča (1,6 % odmerka), drugi z odprtjem pirolidonskega obroča (0,9 % odmerka). Druge, neidentificirane sestavine predstavljajo le 0,6 % odmerka.

Pri levetiracetamu in njegovem primarnem presnovku *in vivo* niso dokazali enantiomerne interkonverzije.

In vitro so pokazali, da levetiracetam in njegov primarni presnovek ne zavirata aktivnosti glavnih izooblik človeškega jetrnega citokroma P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 1A2), glukuronil-transferaze (UGT1A1 in UGT1A6) in epoksid-hidroksilaze. Leveteracetam *in vitro* prav tako ne vpliva na glukuronidacijo valprojske kisline.

V kulturi človeških hepatocitov je imel levetiracetam majhen učinek ali pa ni imel učinka na CYP1A2, SULT1E1 ali UGT1A1. Leveteracetam je povzročil blago indukcijo CYP2B6 in CYP3A4. *In vitro* podatki in *in vivo* podatki medsebojnega delovanja peroralnih kontraceptivov, digoksina in varfarina kažejo, da ni pričakovati pomembne *in vivo* encimske indukcije, zato je malo možnosti za interakcije med levetiracetamom in drugimi snovmi oz. obratno.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas pri odraslih je 7 ± 1 ura in se ne spreminja z odmerkom, potjo uporabe ali ponavljajočo se uporabo. Povprečni skupni telesni očistek je 0,96 ml/min/kg.

Glavna pot izločanja je z urinom, s katerim se izloči povprečno 95 % odmerka (približno 93 % odmerka se izloči v 48 urah). Z blatom se izloči le 0,3 % odmerka.

Kumulativno se v prvih 48 urah z urinom izloči 66 % odmerka levetiracetama in 24 % odmerka njegovega primarnega presnovka.

Ledvični očistek levetiracetama 0,6 ml/min/kg in njegovega primarnega presnovka ucb L057 4,2 ml/min/kg kaže na to, da se levetiracetam izloča z glomerulno filtracijo, ki ji sledi tubularna reabsorpcija, primarni presnovek pa se poleg glomerulne filtracije izloča tudi z aktivno tubularno sekrecijo. Izločanje levetiracetama korelira z očistkom kreatinina.

Starejši

Zaradi zmanjšanega delovanja ledvic se pri starejših razpolovni čas podaljša za približno 40 % (10 do 11 ur) (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Navidezni telesni očistek levetiracetama in njegovega primarnega presnovka korelira z očistkom kreatinina. Zato je priporočljivo dnevni vzdrževalni odmerek levetiracetama pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro prilagoditi očistku kreatinina (glejte poglavje 4.2).

Pri anuričnih odraslih osebah s končno ledvično odpovedjo je bil razpolovni čas v obdobju med eno in

drugo dializo približno 25 ur, med samo dializo pa približno 3,1 ure.
Frakcijska odstranitev levetiracetama med tipično 4-urno dializo je bila 51 %.

Jetrna okvara

Pri preiskovancih z blago in zmerno jetrno okvaro se očistek levetiracetama ni pomembno spremenil, pri večini preiskovancev s hudo jetrno okvaro pa se je zaradi sočasne okvare ledvic zmanjšal za več kot 50 % (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Otroci (od 4 do 12 let)

Po uporabi posamičnega peroralnega odmerka (20 mg/kg) pri otrocih z epilepsijo (od 6 do 12 let) je bil razpolovni čas levetiracetama 6,0 ur. Navidezni telesni očistek je bil približno 30 % večji kot pri odraslih z epilepsijo.

Po uporabi večkratnih peroralnih odmerkov (od 20 do 60 mg/kg/dan) pri otrocih z epilepsijo (od 4 do 12 let) se je levetiracetam hitro absorbiral. Največja plazemska koncentracija je bila dosežena med 0,5 in 1 uro po odmerku. Pri najvišji plazemski koncentraciji in površini pod krivuljo so opazili linearno in odmerku sorazmerno povečanje. Razpolovni čas izločanja je bil približno 5 ur. Navidezni telesni očistek je bil 1,1 ml/min/kg.

Dojenčki in otroci (od 1 meseca do 4 let)

Po uporabi posamičnega odmerka (20 mg/kg) 100 mg/ml peroralne raztopine pri otrocih z epilepsijo (od 1 meseca do 4 let) se je levetiracetam hitro absorbiral in plazemska koncentracija je bila dosežena približno 1 uro po odmerku. Farmakokinetični rezultati kažejo, da je bil razpolovni čas (5,3 ure) krajši kot pri odraslih (7,2 ure) in navidezni očistek večji (1,5 ml/min/kg) kot pri odraslih (0,96 ml/min/kg).

Pri farmakokinetični analizi populacije, ki so jo izvajali pri bolnikih od 1 meseca do 16. leta starosti, je telesna masa signifikantno korelirala z navideznim očistkom (očistek se je povečeval s povečevanjem telesne mase) in z navideznim volumnom porazdelitve. Na oba parametra je vplivala tudi starost. Ta učinek je bil izrazit pri mlajših dojenčkih, z naraščanjem starosti je upadal in postal zanemarljiv okoli 4. leta starosti.

V obeh farmakokinetičnih analizah populacije se je navidezni očistek levetiracetama pri sočasni uporabi protiepileptičnega zdravila, ki inducira encime, povečal za približno 20 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenosti, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Neželeni učinki, ki jih niso opazili v kliničnih študijah, opazili pa so jih v študijah pri podganah in v manjši meri pri miših (pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti) ter imajo možen pomen za klinično uporabo, so naslednji: jetrne spremembe, ki kažejo na prilagoditveni odgovor, kot so povečanje mase jeter in centrolobularna hipertrofija, maščobna infiltracija in zvišanje jetrnih encimov v plazmi.

Pri podganah, starševska in F1 generacija, pri odmerkih do 1800 mg/kg/dan (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m² ali na osnovno izpostavljenost) niso opazili neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic ali na razmnoževanje.

Dve študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah so izvedli z odmerki 400, 1200 in 3600 mg/kg/dan. Pri 3600 mg/kg/dan se je samo v eni od dveh študij embrio-fetalnega razvoja telesna masa plodu rahlo zmanjšala v povezavi z marginalnim povečanjem skeletnih sprememb/manjših anomalij. Vpliva na umrljivosti zarodkov in povečanja pojava malformacij ni bilo. Odmerek, pri katerem ni mogoče

opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bil pri brejih podganah 3600 mg/kg/dan (12-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²) in pri plodovih 1200 mg/kg/dan.

Štiri študije embrio-fetalnega razvoja pri kuncih so izvedli z odmerki 200, 600, 800, 1200 in 1800 mg/kg/dan. Odmerki 1800 mg/kg/dan so sprožili izrazito toksičnost pri samicah in zmanjšanje telesne mase plodov, povezano s povečanjem pogostnosti zarodkov s kardiovaskularnimi/skeletnimi anomalijami. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bil < 200 mg/kg/dan za samice in 200 mg/kg/dan za plodove (je enako največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh glede na mg/m²).

Peri- in postnatalno študijo razvoja so izvedli pri podganah z odmerki levetiracetama po 70, 350 in 1800 mg/kg/dan. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL) je bil ≥ 1800 mg/kg/dan tako za F0 samice kot za preživetje, rast in razvoj F1 mladičev do prenehanja dojenja (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²).

V študijah pri novoskotenih živalih in mladičih živali so dokazali, da pri podganah in psih, pri odmerkih do 1800 mg/kg/dan (6-kratna do 17-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²) ni bilo neželenih učinkov na standardne parametre razvoja in dozorevanja.

Ocena tveganja za okolje

Uporaba zdravila Matever v skladu z informacijami o zdravilu verjetno ne bo povzročila nesprijemljivega vpliva na okolje (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
mikrokristalna celuloza
krospovidon (vrsta A)
hidroksipropilceluloza (L)

Filmska obloga

Matever 250 mg filmsko obložene tablete

Obloga (modra), ki jo sestavljajo:
hipromeloza (E464),
titanov dioksid (E171),
smukec,
propilenglikol (E1520),
indigotin (E132),
sončno rumeno FCF (E110),
kinolinsko rumeno (E104).

Matever 500 mg filmsko obložene tablete

Obloga (rumena), ki jo sestavljajo:
hidroksipropilceluloza (E463),
hipromeloza (E464),
propilenglikol (E1520),
kinolinsko rumeno (E104),
sorbinska kislina (E200),
sorbitan monooleat (E494),

titanov dioksid (E171),
vanilin.

Matever 750 mg filmsko obložene tablete

Obloga (oranžna), ki jo sestavljajo:
hipromeloza (E464),
indigotin (E132),
sončno rumeno FCF (E110),
rdeči železov oksid (E172),
makrogol4000,
titanov dioksid (E171).

Matever 1000 mg filmsko obložene tablete

Obloga (bela), ki jo sestavljajo:
hipromeloza (E464),
laktoza monohidrat,
makrogol4000,
titanov dioksid (E171).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Matever 250 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Matever 250 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih omotih aluminij/PVC/PE/PVDC, v škatlah z 20, 30, 50, 60, 100 in skupnem pakiranju, ki vsebuje 200 (2 pakiranji po 100) filmsko obloženih tablet.

Matever 500 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Matever 500 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih omotih aluminij/PVC/PE/PVDC, v škatlah z 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 in skupnem pakiranju, ki vsebuje 200 (2 pakiranji po 100) filmsko obloženih tablet.

Matever 750 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Matever 750 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih omotih aluminij/PVC/PE/PVDC, v škatlah z 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 in skupnem pakiranju, ki vsebuje 200 (2 pakiranji po 100) filmsko obloženih tablet.

Matever 1000 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Matever 1000 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih omotih aluminij/PVC/PE/PVDC, v škatlah z 10, 20, 30, 50, 60, 100 in skupnem pakiranju, ki vsebuje 200 (2 pakiranji

po 100) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Matever 250 mg filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

EU/1/11/711/023
EU/1/11/711/024

EU/1/11/711/025
EU/1/11/711/026
EU/1/11/711/027
EU/1/11/711/028
EU/1/11/711/029

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. oktober 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 29. junij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Matever 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 100 mg levetiracetama.

Ena 5 ml viala vsebuje 500 mg levetiracetama.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml vsebuje 3,81 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

bister, brezbarven koncentrat

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Matever je indicirano za samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih in mladostnikih od 16. leta starosti, z na novo diagnosticirano epilepsijo.

Zdravilo Matever je indicirano za dopolnilno zdravljenje

- parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 4 let starosti, z epilepsijo.
- miokloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12a leta starosti, z juvenilno mioklonično epilepsijo.
- primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti, z idiopatsko generalizirano epilepsijo.

Koncentrat zdravila Matever je alternativa za bolnike, pri katerih peroralna uporaba začasno ni mogoča.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Terapija z zdravilom Matever se lahko prične bodisi z intravenskim ali peroralnim dajanjem. Prehod s peroralnega na intravensko dajanje ali obratno je lahko storjen neposredno, brez titracije. Ohranjen mora biti celokupni dnevni odmerek in pogostnost odmerjanja.

Paricalni napadi

Priporočeni odmerek za samostojno zdravljenje (od 16. leta starosti) in dopolnilno zdravljenje je enak kot je navedeno spodaj.

Vse indikacije

Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg in več

Začetni terapevtski odmerek je 500 mg dvakrat na dan. Z njim se lahko začne prvi dan zdravljenja. Vendar pa lahko na podlagi zdravnikove ocene zmanjšanja epileptičnih napadov v primerjavi z možnimi neželenimi učinki daje manjši začetni odmerek 250 mg na dan. Po dveh tednih se ga lahko poveča na 500 mg dvakrat na dan.

Dnevni odmerek se lahko poveča do 1500 mg dvakrat na dan glede na klinični odziv in toleranco. Na vsaka 2 tedna do 4 tedne se lahko odmerek poveča ali zmanjša za 250 mg ali 500 mg dvakrat na dan.

Mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo manj kot 50 kg, in otroci od 4. leta starosti

Zdravnik mora predpisati najbolj primerno farmacevtsko obliko, obliko pakiranja in jakost v skladu s telesno maso, starostjo in odmerkom. Za prilagajanje odmerka glede na telesno maso glejte poglavje *Pediatrična populacija*.

Trajanje zdravljenja

Za obdobje, daljše od 4 dni, ni izkušenj z intravensko uporabo levetiracetama.

Prekinitev

Če je treba zdravljenje z levetiracetamom prekiniti, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka (npr. pri odraslih in mladostnikih, ki tehtajo več kot 50 kg: zmanjševanje odmerka za 500 mg dvakrat na dan na vsaka dva do štiri tedne; pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg: zmanjšanje odmerka ne sme preseči 10 mg/kg dvakrat na dan na vsaka dva tedna).

Posebne populacije

Starejši (65 let in starejši)

Pri starejših bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte spodaj "Bolniki z ledvično okvaro").

Bolniki z ledvično okvaro

Dnevni odmerek je treba prilagoditi individualno glede na delovanje ledvic.

Sklicujoč se na spodnjo preglednico se odmerek za odrasle bolnike prilagodi kot je navedeno. Za uporabo te preglednice je treba predhodno oceniti bolnikov očistek kreatinina (CL_{cr}) v ml/min. CL_{cr} v ml/min je pri odraslih in mladostnikih, ki tehtajo 50 kg in več, mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) po formuli:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{starost (leta)}] \times \text{masa (kg)}}{72 \times \text{koncentracija kreatinina v serumu (mg/dl)}} \text{ (x 0,85 za ženske)}$$

CL_{cr} je prilagojen na telesno površino (BSA-*body surface area*) na sledeč način:

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

Prilagoditev odmerjanja pri odraslih in mladostnikih, ki tehtajo več kot 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic:

skupina	očistek kreatinina (ml/min/1,73m ²)	odmerjanje in pogostnost
normalno delovanje ledvic	≥ 80	500 do 1500 mg dvakrat na dan
blaga ledvična okvara	50–79	500 do 1000 mg dvakrat na dan
zmerna ledvična okvara huda	30–49	250 do 750 mg dvakrat na dan
ledvična okvara bolniki s	< 30	do 500 mg dvakrat na dan
končno ledvično odpovedjo	–	500 do 1000 mg enkrat na dan ⁽²⁾
na dializi ⁽¹⁾		

(1) Prvi dan zdravljenja z levetira cetamom je priporočljiv začetni odmerek 750 mg.

(2) Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 250 do 500 mg.

Pri otrocih z ledvično okvaro je treba odmerek levetiracetama prilagoditi glede na delovanje ledvic, kajti z njihovim delovanjem je povezan tudi očistek levetiracetama. To priporočilo temelji na študiji pri odraslih bolnikih z ledvično okvaro.

CL_{cr} v ml/min/1,73 m² je pri mlajših mladostnikih, otrocih in dojenčkih, mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) z uporabo naslednje formule (po Schwartzovi formuli):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{višina (cm)} \times \text{ks}}{\text{koncentracija kreatinina v serumu (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 pri otrocih, mlajših od 13 let in pri mladostnicah; ks = 0,7 pri mladostnikih moškega spola

Prilagoditev odmerjanja pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg, z okvarjenim delovanjem ledvic:

skupina	očistek kreatinina (ml/min/1,73 m ²)	odmerjanje in pogostnost ⁽¹⁾
		Otroci, starejši od 4 let, in mlado stniki, ki tehtajo manj kot 50 kg
normalno delovanje ledvic	≥ 80	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dvakrat na dan
blaga ledvična okvara	50-79	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dvakrat na dan
zmerna ledvična okvara	30-49	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dvakrat na dan
huda ledvična okvara	< 30	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dvakrat na dan
bolniki s končno ledvično odpovedjo na dializi	–	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) enkrat na dan ⁽¹⁾⁽²⁾

(1) Prvi dan zdravljenja z levetira cetamom je priporočen začetni odmerek 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

(2) Po dializi je priporočljiv dodatni odmerek od 5 to 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro z očistkom kreatinina ne moremo vedno pravilno oceniti stopnje ledvične odpovedi. Če je očistek kreatinina < 60 ml/min/1,73 m², je priporočljivo zmanjšati dnevni vzdrževalni odmerek za 50 %.

Pediatrična populacija

Zdravnik mora glede na starost, telesno maso in odmerek predpisati najustreznejšo farmacevtsko obliko, velikost pakiranja in jakost.

Samostojno zdravljenje

Pri samostojnem zdravljenju pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, varnost in učinkovitost levetiracetama nista bili dokazani.

Na razpolago ni nobenih podatkov.

Mladostniki (od 16 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več s parcialnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje z na novo diagnosticirano epilepsijo.

Glejte poglavje zgoraj *Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več.*

Dopolnilno zdravljenje za otroke (od 4 do 11 let) in mladostnike (od 12 do 17 let), ki tehtajo manj kot 50 kg

Začetni terapevtski odmerek je 10 mg/kg dvakrat na dan.

Odmerek se lahko poveča do 30 mg/kg dvakrat na dan glede na klinični odziv in toleranco.

Na vsaka 2 tedna lahko odmerek povečamo ali zmanjšamo za ne več kot 10 mg/kg dvakrat na dan. Pri vseh indikacijah je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek.

Pri otrocih, ki tehtajo 50 kg ali več, je odmerjanje enako kot pri odraslih za vse indikacije.

Za vse indikacije glejte poglavje zgoraj *Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več.*

Priporočeno odmerjanje za otroke in mladostnike:

telesna masa	začetni odmerek: 10 mg/kg dvakrat na dan	največji odmerek: 30 mg/kg dvakrat na dan
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dvakrat na dan	450 mg dvakrat na dan
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dvakrat na dan	600 mg dvakrat na dan
25 kg	250 mg dvakrat na dan	750 mg dvakrat na dan
nad 50 kg ⁽²⁾	500 mg dvakrat na dan	1500 mg dvakrat na dan

⁽¹⁾ Pri otrocih, ki tehtajo 25 kg ali manj, je bolje za četi zdravljenje z levetiracetamom 100 mg/ml peroralno raztopino.

⁽²⁾ Pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo 50 kg ali več, je odmerjanje enako kot pri odraslih.

Dopolnilno zdravljenje za dojenčke in otroke, mlajše od 4 let

Varnost in učinkovitost zdravila Matever, koncentrat za raztopino za infundiranje, pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 4 let, nista bili dokazani.

Trenutno dostopni podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil za določanje odmerjanja ni mogoče izdelati.

Način uporabe

Koncentrat zdravila Matever je samo za intravensko uporabo, priporočeni odmerek mora biti razredčen v vsaj 100 ml kompatibilnega topila in uporabljen intravensko kot 15-minutna intravenska infuzija (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali druge pirolidonske derivate ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro je lahko pri uporabi levetiracetama potrebna prilagoditev odmerka. Pri

bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je pred izbiro odmerka priporočljivo oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.2).

Akutna poškodba ledvic

Uporaba levetiracetama je bila zelo redko povezana z akutno poškodbo ledvic, ki se lahko pojavi v razponu od nekaj dni do nekaj mesecev od uporabe.

Krvna slika

V redkih primerih, običajno na začetku zdravljenja, so opisali zmanjšanje števila krvnih celic (nevtropenija, agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija in pancitopenija) v povezavi z uporabo levetiracetama. Priporoča se določitev celotne krvne slike pri bolnikih, ki imajo močno slabost, pireksijo, ponavljajoče okužbe ali motnje v koagulaciji (poglavje 4.8).

Samomor

Pri bolnikih, ki so se zdravili z antiepileptiki (vključno z levetiracetamom), so poročali o samomoru, poskusu samomora, samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov depresije in/ali samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki depresije in/ali samomorilnega razmišljanja ali vedenja.

Nenormalno in nasilno vedenje

Levetiracetam lahko povzroči psihotične simptome in vedenjske spremembe, vključno z razdražljivostjo in agresivnostjo. Bolnike, zdravljene z levetiracetamom, je treba spremljati glede razvoja psihiatričnih znakov, ki kažejo na pomembne spremembe v razpoloženju in/ali spremembe osebnosti. Če so take spremembe vedenja opažene, je treba razmisliti o prilagoditvi zdravljenja ali postopni prekinitvi zdravljenja. Če razmišljate o prekinitvi zdravljenja, glejte poglavje 4.2.

Poslabšanje epileptičnih napadov

Kot pri drugih vrstah antiepileptikov se lahko tudi pri levetiracetamu redko poslabša pogostnost ali resnost epileptičnih napadov. O tem paradoksnem učinku so večinoma poročali v prvem mesecu po uvedbi levetiracetama ali povečanju odmerka in je bil po prekinitvi zdravljenja ali ob zmanjšanju odmerka reverzibilen. Bolnikom je treba svetovati, naj se v primeru poslabšanja epilepsije takoj posvetujejo z zdravnikom.

Podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu

Med spremljanjem po začetku trženja zdravila so bili opaženi redki primeri podaljšanja intervala QT na EKG. Levetiracetam je treba uporabljati previdno pri bolnikih s podaljšanim intervalom QTc, pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zdravili, ki vplivajo na interval QTc, ali pri bolnikih z že obstoječimi boleznimi srca ali motnjami elektrolitov.

Pediatrična populacija

Podatki, ki so na razpolago pri otrocih, ne kažejo vpliva na rast in puberteto. Vendar pa dolgoročni učinki na učenje, inteligenco, rast, delovanje žlez, puberteto in rodnost pri otrocih ostajajo neznani.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 57,21 mg natrija na največji enkratni odmerek, kar je enako 2,86 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antiepileptiki

Predmarketinški podatki iz kliničnih študij izvedenih pri odraslih kažejo, da zdravilo Matever ne vpliva na serumsko koncentracijo drugih protiepileptičnih zdravil (fenitoina, karbamazepina, valprojske kisline, fenobarbitala, lamotrigina, gabapentina in primidona), in da ta protiepileptična zdravila ne vplivajo na farmakokinetiko zdravila Matever.

Tako kot pri odraslih, tudi pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli do 60 mg/kg/dan levetiracetama, ni jasnih dokazov o klinično značilnem medsebojnem delovanju z zdravili.

Retrospektivna ocena o farmakokinetičnih interakcijah pri otrocih in mladostnikih z epilepsijo (od 4 do 17 let) je potrdila, da dopolnilna terapija s peroralno vzetim levetiracetamom ni vplivala na koncentracije v serumu v stanju dinamičnega ravnotežja pri sočasnem dajanju karbamazepina in valproata. Vendar pa podatki nakazujejo, da je pri otrocih, ki jemljejo protiepileptična zdravila, ki inducirajo encime, povečan očistek levetiracetama za 20 %. Prilagoditev odmerjanja ni potrebna.

Probenecid

Ugotovili so, da probenecid (500 mg štirikrat na dan), ki preprečuje ledvično tubularno sekrecijo, zavre ledvični očistek primarnega presnovka, ne pa levetiracetama. Kljub temu ostane koncentracija primarnega presnovka nizka.

Metotreksat

Ob sočasni uporabi levetiracetama in metotreksata so poročali o zmanjšanem izločanju metotreksata, ki povzroči zvišano/podaljšano koncentracijo metotreksata v krvi do potencialno toksične ravni. Koncentracijo metotreksata in levetiracetama v krvi je treba skrbno spremljati pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z obema učinkovinama.

Peroralni kontraceptivi in druge farmakokinetične interakcije

Levetiracetam v odmerku 1000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela); endokrini parametri (luteinizirajoči hormon in progesteron) se niso spremenili. Levetiracetam v odmerku 2000 mg na dan ni vplival na farmakokinetiko digoksina in varfarina; protrombinski čas se ni spremenil. Sočasna uporaba levetiracetama z digoksinom, peroralnimi kontraceptivi in varfarinom ni vplivala na njegovo farmakokinetiko.

Alkohol

Podatkov o interakciji levetiracetama z alkoholom ni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi mora svetovati zdravnik specialist. Če ženska načrtuje nosečnost, je treba ponovno pretehtati zdravljenje z levetiracetamom. Kot pri vseh drugih antiepileptikih se je treba nenadni prekinitvi uporabe levetiracetama izogniti, saj lahko to povzroči izbruh napadov, ki imajo lahko resne posledice za žensko in nerojenega otroka. Kadar koli je mogoče, je treba uporabiti samostojno zdravljenje, ker je lahko zdravljenje z več antiepileptiki (odvisno od antiepileptika) povezano z večjim tveganjem za prirojene malformacije kot samostojno zdravljenje.

Nosečnost

Veliko podatkov, pridobljenih v obdobju trženja, o nosečnicah, ki so bile izpostavljene samostojnemu zdravljenju z levetiracetamom (več kot 1800, od katerih jih je bilo več kot 1500 izpostavljenih med prvim trimesečjem), ne kažejo na povečanje tveganja za večje prirojene malformacije. O nevrološkem razvoju otrok, ki so bili *in utero* izpostavljeni levetiracetamu, uporabljenim samostojno, so na voljo

samo omejeni dokazi. Vendar pa trenutne epidemiološke študije (pri približno 100 otrocih) ne kažejo na povečano tveganje za nevrološko razvojne motnje ali zaostalosti.

Levetiracetam se lahko uporablja med nosečnostjo, če se po skrbnem pretehtanju ugotovi, da je to klinično potrebno. V tem primeru se priporoča najmanjši učinkovit odmerek.

Fiziološke spremembe med nosečnostjo lahko vplivajo na koncentracijo levetiracetama. V času nosečnosti so opazili zmanjšano koncentracijo levetiracetama v plazmi. To zmanjšanje koncentracije je bolj izrazito v tretjem trimesečju (do 60 % glede na običajno koncentracijo pred nosečnostjo). Zagotoviti je treba ustrezno klinično spremljanje nosečnic, ki se zdravijo z levetiracetamom.

Dojenje

Levetiracetam se izloča v materino mleko, zato dojenje ni priporočljivo. Če je zdravljenje z levetiracetamom v obdobju dojenja potrebno, se mora pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja glede na pomembnost dojenja.

Plodnost

V študijah na živalih vpliva na plodnost niso odkrili (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov ni na razpolago. Možno tveganje za človeka ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Levetiracetam ima majhen do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Pri nekaterih bolnikih se lahko zaradi različne individualne občutljivosti predvsem na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka pojavi somnolenca ali drugi simptomi povezani s centralnim živčnim sistemom. Ti bolniki morajo biti zato previdni pri izvajanju zahtevnih opravil, npr. pri vožnji vozil ali upravljanju strojev. Bolnikom svetujemo, naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ni potrjeno, da zdravilo ne vpliva na njihovo sposobnost izvajanja teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili nazofaringitis, somnolenca, glavobol, utrujenost in omotica. Profil neželenih učinkov, ki je opisan spodaj, temelji na analizi združenih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj za vse preučevane indikacije, v katerih so z levetiracetamom zdravili 3.416 bolnikov. Ti podatki so dopolnjeni s podatki iz ustreznih odprtih, razširjenih študij o uporabi levetiracetama ter s podatki iz obdobja trženja zdravila.

Varnostni profil levetiracetama je v splošnem podoben v vseh starostnih skupinah (odrasli in pediatrični bolniki) in pri vseh odobrenih indikacijah za zdravljenje epilepsije. Zaradi omejene izpostavljenosti levetiracetama za intravensko uporabo in bioekvivalence med peroralno in intravensko obliko se informacije o varnosti levetiracetama za intravensko uporabo navezujejo na levetiracetam za peroralno uporabo.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah (odrasli, mladostniki otroci in dojenčki, starejši od 1 meseca) in v obdobju trženja, so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki so razporejeni po padajoči resnosti ter sledeči pogostnosti: zelo pogosti: ($\geq 1/10$); pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni: ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki: ($< 1/10.000$).

<u>MedDRA organski sistem</u>	<u>Pogostnost</u>			
	<u>Zelo pogosti</u>	<u>Pogosti</u>	<u>Občasni</u>	<u>Redki</u>
<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	na zofaringitis			okužba
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>			trombocitopenija, levkopenija	pancitopenija, nevtropenija, agranulocitoza

<u>Bolezni imunskega sistema</u>				reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), preobčutljivost (vključno z angioedemom in anafilaksio)
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>		anoreksija	zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase	hiponatriemija
<u>Psihiatrične motnje</u>		depresija, sovražnost/ agresivnost, anksioznost, nespečnost, živčnost/razdražljivost	poskus samomora, razmišljanje o samomoru, psihotične motnje, nenormalno vedenje, halucinacije, jeza, stanje zmedenosti, napad panike, čustvena labilnost/nihanja v razpoloženju, agitacija	samomor, osebnostne motnje, motnje mišljenja, delirij
<u>Bolezni živčevja</u>	somnolenca, glavobol	konvulzije, motnje ravnotežja, omotica, letargija, tremor	amnezija, oslabiljen spomin, poslabšana koordinacija/ataksija, parestezija, motnje pozornosti	horeoatetozna, diskinezija, hiperkinezija, motnje hoje, encefalopatija, poslabšanje epilepsije, nevroleptični maligni sindrom*
<u>Očesne bolezni</u>			diplopija, zamgljen vid	
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>		vertoglavica		
<u>Srčne bolezni</u>				podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>		kašelj		
<u>Bolezni prebavil</u>		bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, bruhanje, navzeja		pankreatitis
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>			nenormalne vrednosti jetrnih funkcij	odpoved jeter, hepatitis
<u>Bolezni kože in podkožja</u>		izpuščaji	alopecija, ekcem, pruritus	toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnsonov sindrom</i> , multififormni eritem
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>			mišična oslabelost, mioalgija	

<u>Bolezni sečil</u>				akutna poškodba ledvic
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>		astenija/utrujenost		ra bdomioliza in zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi*
<u>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</u>			poškodba	

*Prevalenca je bistveno višja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki.

Opis izbranih neželenih učinkov

Tveganje za pojav anoreksije je večje pri sočasni uporabi levetiracetama in topiramata. V nekaterih primerih alopecije so po prekinitvi zdravljenja z levetiracetamom opazili izboljšanje. Supresija kostnega mozga je bila identificirana v nekaterih primerih pancitopenije.

Primeri encefalopatije so se običajno pojavili na začetku zdravljenja (od nekaj dni do nekaj mesecev) in so bili reverzibilni, ko se je zdravljenje prekinilo.

Pediatrična populacija

Skupno 190 bolnikov, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, so zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih in odprtih, razširjenih študijah. Od tega so 60 bolnikov zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih študijah. V s placebom nadzorovanih in odprtih, razširjenih študijah so zdravili 645 bolnikov, starih od 4 do 16 let; od tega so 233 bolnikov zdravili z levetiracetamom v s placebom nadzorovanih študijah. V obeh starostnih skupinah pediatričnih bolnikov so podatki dopolnjeni s postmarketinškimi izkušnjami pri uporabi levetiracetama.

Dodatno so v študijo o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom vključili 101 dojenčka, mlajšega od 12 mesecev. Pri dojenčkih, mlajših od 12 mesecev ni bil ugotovljen noben nov zadržek glede varnosti levetiracetama.

Profil neželenih učinkov levetiracetama je v splošnem podoben v vseh starostnih skupinah in pri vseh odobrenih indikacijah za zdravljenje epilepsije. Pri pediatričnih bolnikih so bili podatki o varnosti iz s placebom nadzorovanih študij skladni z varnostnim profilom levetiracetama pri odraslih. Razlika je bila le pri vedenjskih in psihiatričnih neželenih učinkih, ki so bili pogostejši pri otrocih kot pri odraslih. Pogosteje kot v drugih starostnih skupinah ali v skupnem varnostnem profilu so pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 16 let, poročali o bruhanju (zelo pogosto, 11,2 %), agitaciji (pogosto, 3,4 %), nihanjih razpoloženja (pogosto, 2,1 %), čustveni labilnosti (pogosto, 1,7 %), agresiji (pogosto, 8,2 %), nenormalnem vedenju (pogosto, 5,6 %) in letargiji (pogosto, 3,9 %). Pogosteje kot v drugih starostnih skupinah ali v skupnem varnostnem profilu so pri dojenčkih in otrocih, starih od 1 meseca do manj kot 4 leta, poročali o razdražljivosti (zelo pogosto, 11,7 %) in poslabšani koordinaciji (pogosto, 3,3 %).

Dvojno slepa, s placebom nadzorovana pediatrična študija o varnosti z modelom o enakovrednosti zdravljenja je pokazala kognitivne in nevropsihološke učinke zdravila Levetiracetama, pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do 16 let s parcialnimi napadi. Ugotovili so, da se zdravilo Levetiracetama pri populaciji po protokolu ne razlikuje (ni manjvredno) od placeba glede spremembe od začetnih vrednosti rezultatov testiranja spomina in pozornosti (*Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite*). Rezultati povezani z vedenjskimi in emocionalnimi funkcijami kažejo pri bolnikih, ki se zdravijo z levetiracetamom, poslabšanje agresivnega obnašanja, ki se izmeri na standardiziran in sistematičen način z uporabo validiranega merskega instrumenta (CBCL – *Achenbach Child Behavior*

Checklist). Kljub temu pa se osebam, ki so jemale levetiracetam med dolgotrajno, odprto, sledilno študijo v povprečju niso poslabšale njihove vedenjske in emocionalne funkcije; natančneje, rezultati meritev agresivnega obnašanja niso bili slabši od začetnih vrednosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri prevelikem odmerjanju zdravila Matever so opazili somnolenco, agitiranost, agresivnost, zmanjšano stopnjo zavesti, depresijo dihanja in komo.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za levetiracetam ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja je simptomatsko in lahko vključuje hemodializo. Učinkovitost dializne ekstrakcije levetiracetama je 60 %, primarnega presnovka pa 74 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX14.

Učinkovina levetiracetam je pirolidonski derivat (S-enantiomer α -etil-2-okso-1-pirolidinacetamida), ki kemično ni podoben drugim protiepileptičnim učinkovinam.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja levetiracetama še vedno ni popolnoma pojasnjen. Poskusi *in vitro* in *in vivo* kažejo, da levetiracetam ne spreminja osnovnih značilnosti celic in normalnega živčnega prenosa. *In vitro* študije so pokazale, da levetiracetam vpliva na nivo Ca^{2+} znotraj nevrona preko delne inhibicije Ca^{2+} kanalčkov tipa N in zmanjšanjem sproščanja Ca^{2+} iz zalog znotraj nevrona. Poleg tega delno preprečuje inhibicijo GABA in glicinskih kanalčkov povzročeno z Zn^{2+} in β -karbolini. Nadalje se je za levetiracetam v *in vitro* študijah pokazalo, da se veže na specifično mesto v možganskem tkivu glodalcev. To vezavno mesto je sinaptični vezikularni protein 2A, ki naj bi bil udeležen pri fuziji veziklov in eksocitozi neurotransmiterjev. Leveteracetam in sorodni analogi kažejo vrstni red afinitete za vezavo na sinaptični vezikularni protein 2A, ki korelira z jakostjo protiepileptične zaščite pri mišjem audiogenem modelu epilepsije. Ta odkritja kažejo, da bi lahko interakcija med levetiracetamom in sinaptičnim vezikularnim proteinom 2A prispevala k protiepileptičnemu delovanju zdravila.

Farmakodinamični učinki

Levetiracetam povzroči zaščito pred parcialnimi in primarno generaliziranimi napadi pri širokem spektru živalskih modelov in nima prokonvulzivnega učinka. Njegov primarni presnovek ni aktiven. Delovanje na parcialne in generalizirane epileptične napade (epileptiformno proženje/fotoparoksizmalen odgovor) potrjuje njegov širok spekter farmakološkega profila levetiracetama pri ljudeh.

Klinična učinkovitost in varnost

Dopolnilno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih, od 4. leta starosti, z epilepsijo

Pri odraslih je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v 3 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah s 1000 mg, 2000 mg ali 3000 mg/dan, razdeljenih na dva odmerka, ter s trajanjem zdravljenja do 18 tednov. Delež bolnikov iz zbranih analiz, pri katerih je bilo doseženo 50 ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov na teden pri stalnem odmerku (12/14 tednov), je bil 27,7% pri bolnikih, ki so prejeli 1000 mg, 31,6 % pri bolnikih, ki so prejeli 2000 mg in 41,3 % pri bolnikih, ki so prejeli 3000 mg levetiracetama, ter 12,6 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (od 4 do 16 let) je bila učinkovitost levetiracetama dokazana v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala 198 bolnikov in trajala 14 tednov. V tej študiji so bolniki prejeli stalen odmerek 60 mg/kg/dan (odmerjanje dvakrat na dan).

Pri 44,6 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 19,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo 50 ali več odstotno zmanjšanje pogostnosti parcialnih napadov na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 11,4 % bolnikov brez napada vsaj 6 mesecev, 7,2 % pa jih je bilo brez napada vsaj 1 leto. V s placebo nadzorovanih kliničnih študijah je bilo izpostavljenih 35 dojenčkov, mlajših od 1 leta, s parcialnimi napadi, od katerih je bilo le 14 mlajših od 6 mesecev.

Samostojno zdravljenje parcialnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri bolnikih, od 16. leta starosti, z na novo diagnosticirano epilepsijo

Učinkovitost levetiracetama za samostojno zdravljenje je bila dokazana, v dvojno slepi študiji z vzporednimi skupinami, ki dokazuje da levetiracetam po učinkovitosti ni nič slabši od karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR), pri 576 bolnikih, starih 16 let ali več, z na novo ali nedavno diagnosticirano epilepsijo. Bolniki so morali imeti neizzvane parcialne napade ali samo generalizirane tonično-klonične napade. Bolniki so randomizirano prejeli 400-1200 mg karbamazepina z nadzorovanim sproščanjem (CR) na dan ali 1000-3000 mg levetiracetama na dan, trajanje zdravljenja pa je bilo do 121 tednov odvisno od odziva.

73,0 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 72,8 % bolnikov, ki so se zdravili s karbamazepinom z nadzorovanim sproščanjem (CR) je bilo šest mesecev brez napadov; prilagojena absolutna razlika med zdravljenjema je bila 0,2 % (95 % CI: 7,8-8,2). Več kot polovica preiskovancev 12 mesecev ni imela napadov (56,6 % preiskovancev, ki so prejeli levetiracetam, in 58,5 % preiskovancev, ki so prejeli karbamazepin z nadzorovanim sproščanjem).

V študiji, ki je odražala klinično prakso, je bilo mogoče pri omejenem številu bolnikov, ki so se odzvali na dopolnilno zdravljenje z levetiracetamom (36 od 69 odraslih bolnikov), prekiniti sočasno protiepileptično zdravljenje.

Dopolnilno zdravljenje miokloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih, od 12. leta starosti, z juvenilno mioklonično epilepsijo

Učinkovitost levetiracetama je bila dokazana v dvojno slepi, s placebom nadzorovani 16-tedenski študiji pri bolnikih, od 12 leta starosti, z idiopatsko generalizirano epilepsijo z miokloničnimi napadi pri različnih sindromih. Večina bolnikov je imela juvenilno mioklonično epilepsijo.

V tej študiji je bil odmerek levetiracetama 3000 mg na dan, razdeljen na dva odmerka.

58,3 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 23,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je

imelo vsaj 50-odstotno zmanjšanje števila dni z miokloničnimi napadi na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 28,6 % bolnikov brez miokloničnih napadov vsaj 6 mesecev, 21,0 % pa jih je bilo brez miokloničnih napadov vsaj 1 leto.

Dopolnilno zdravljenje primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri odraslih in mladostnikih, od 12. leta starosti, z idiopatsko generalizirano epilepsijo

Učinkovitost levetiracetama je bila dokazana v 24-tedenski dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala odrasle, mladostnike in omejeno število otrok z idiopatsko generalizirano epilepsijo s primarno generaliziranimi tonično-kloničnimi (PGTC) napadi pri različnih sindromih (juvenilna mioklonična epilepsija, juvenilna epilepsija z absencami, otroška epilepsija z absencami ali epilepsija z grand mal napadi pri prebujanju). V tej študiji je bil odmerek levetiracetama za odrasle in mladostnike 3000 mg na dan, za otroke pa 60 mg/kg/dan, razdeljen na dva odmerka.

Pri 72,2 % bolnikov, ki so se zdravili z levetiracetamom, in 45,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je bilo 50 ali več odstotno zmanjšanje pogostosti PGTC napadov na teden. Z nadaljevanjem dolgotrajnega zdravljenja je bilo 47,4 % bolnikov brez tonično-kloničnih napadov vsaj 6 mesecev, 31,5 % pa jih je bilo brez tonično-kloničnih napadov vsaj 1 leto.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični profil je podrobno opisan pri peroralni uporabi. Enkratni odmerek 1500 mg levetiracetama, razredčen v 100 ml kompatibilnega topila in 15 minut intravensko infundiran, je bioekvivalenten 1500 mg peroralnega levetiracetama, to so 3 tablete po 500 mg.

Ovrednotena je bila intravenska uporaba odmerkov do 4000 mg, razredčenih v 100 ml 0,9 % natrijevega klorida, infundiranih 15 minut in odmerkov do 2500 mg, razredčenih v 100 ml 0,9 % natrijevega klorida, infundiranih 5 minut. Farmakokinetični in varnostni profil nista pokazala nobenih vplivov na varnost.

Levetiracetam je zelo lahko topna in permeabilna snov. Ima linearni farmakokinetični profil, z majhno intra- in interindividualno variabilnostjo. Očistek se po ponavljajočem dajanju ne spremeni. Potrjen je bil tudi časovno neodvisen farmakokinetični profil levetiracetama pri intravenski infuziji 1500 mg dvakrat dnevno 4 dni.

Med spoloma, rasami ali cirkadiano ni znakov pomembne variabilnosti. Farmakokinetični profil pri bolnikih z epilepsijo je primerljiv s farmakokinetičnim profilom pri zdravih prostovoljcih.

Odrasli in mladostniki

Porazdelitev

Največja plazemska koncentracija (C_{max}) $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (aritmetična sredina \pm standardna deviacija) je bila pri 17 preiskovancih po enkratnem intravenskem odmerku 1500 mg, infundiranem 15 minut.

Pri ljudeh ni podatkov o porazdelitvi levetiracetama v tkivih.

Tako levetiracetam kot njegov primarni presnovek se ne vežeta pomembno na beljakovine v plazmi (< 10 %). Volumen porazdelitve levetiracetama je približno 0,5 do 0,7 l/kg, kar je blizu vrednosti celotnega volumna vode v telesu.

Biotransformacija

Levetiracetam se pri ljudeh ne presnavlja obsežno. Glavna presnovna pot (24 % odmerka) je encimska hidroliza acetamidne skupine. Izooblike jetrnega citokroma P_{450} ne sodelujejo pri nastajanju primarnega presnovka ucb L057. Hidrolizo acetamidne skupine so izmerili v številnih tkivih vključno s krvnimi celicami. Presnovek ucb L057 ni farmakološko aktiven.

Odkrili so še dva manj pomembna presnovka. Eden nastane s hidroksilacijo pirolidonskega obroča (1,6 % odmerka), drugi z odprtjem pirolidonskega obroča (0,9 % odmerka). Druge, neidentificirane sestavine predstavljajo le 0,6 % odmerka.

Pri levetiracetamu in njegovem primarnem presnovku *in vivo* niso dokazali enantiomerne interkonverzije.

In vitro so pokazali, da levetiracetam in njegov primarni presnovek ne zavirata aktivnosti glavnih izooblik človeškega jetrnega citokroma P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 1A2), glukuronil-transferaze (UGT1A1 in UGT1A6) in epoksid-hidroksilaze. Levetiracetam *in vitro* prav tako ne vpliva na glukuronidacijo valprojske kisline.

V kulturi človeških hepatocitov je imel levetiracetam majhen učinek ali pa ni imel učinka na CYP1A2, SULT1E1 ali UGT1A1. Levetiracetam je povzročil blago indukcijo CYP2B6 in CYP3A4. *In vitro* podatki in *in vivo* podatki medsebojnega delovanja peroralnih kontraceptivov, digoksina in varfarina kažejo, da ni pričakovati pomembne *in vivo* encimske indukcije, zato je malo možnosti za interakcije med levetiracetamom in drugimi snovmi oz. obratno.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas pri odraslih je 7 ± 1 ura in se ne spreminja z odmerkom, potjo uporabe ali ponavljajočo se uporabo. Povprečni skupni telesni očistek je 0,96 ml/min/kg.

Glavna pot izločanja je z urinom, s katerim se izloči povprečno 95 % odmerka (približno 93 % odmerka se izloči v 48 urah). Z blatom se izloči le 0,3 % odmerka.

Kumulativno se v prvih 48 urah z urinom izloči 66 % odmerka levetiracetama ter 24 % odmerka njegovega primarnega presnovka.

Ledvični očistek levetiracetama 0,6 ml/min/kg in njegovega primarnega presnovka ucb L057 4,2 ml/min/kg kažeta na to, da se levetiracetam izloča z glomerulno filtracijo, ki ji sledi tubulama reabsorpcija, primarni presnovek pa se poleg glomerulne filtracije izloča tudi z aktivno tubularno sekrecijo. Izločanje levetiracetama korelira z očistkom kreatinina.

Starejši

Zaradi zmanjšanega delovanja ledvic se pri starejših razpolovni čas podaljša za približno 40 % (10 do 11 ur) (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Navidezni telesni očistek levetiracetama in njegovega primarnega presnovka korelira z očistkom kreatinina. Zato je priporočljivo dnevni vzdrževalni odmerek levetiracetama pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro prilagoditi očistku kreatinina (glejte poglavje 4.2).

Pri anuričnih odraslih osebah s končno ledvično odpovedjo je bil razpolovni čas v obdobju med eno in drugo dializo približno 25 ur, med samo dializo pa približno 3,1 ure.

Frakcijska odstranitev levetiracetama med tipično 4-urno dializo je bila 51 %.

Jetrna okvara

Pri preiskovancih z blago in zmerno jetrno okvaro se očistek levetiracetama ni pomembno spremenil, pri večini preiskovancev s hudo jetrno okvaro pa se je zaradi sočasne okvare ledvic zmanjšal za več kot 50 % (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Otroci (od 4 do 12 let)

Pri otrocih niso raziskovali farmakokinetike po intravenskem dajanju. Vendar je na osnovi farmakokinetičnih značilnosti levetiracetama, farmakokinetike pri odraslih po intravenskem dajanju in farmakokinetike pri otrocih po peroralnem dajanju, pričakovati pri otrocih, od 4 do 12 let, podobno razpoložljivost (AUC) levetiracetama po intravenskem in peroralnem dajanju.

Po uporabi posamičnega peroralnega odmerka (20 mg/kg) pri otrocih z epilepsijo (od 6 do 12 let) je bil razpolovni čas levetiracetama 6,0 ur. Navidezni telesni očistek je bil približno 30 % večji kot pri odraslih z epilepsijo.

Po uporabi večkratnih peroralnih odmerkov (od 20 do 60 mg/kg/dan) pri otrocih z epilepsijo (od 4 do 12 let) se je levetiracetam hitro absorbiral. Največja plazemska koncentracija je bila dosežena med 0,5 in 1 uro po odmerku. Pri najvišji plazemski koncentraciji in površini pod krivuljo so opazili linearno in odmerku sorazmerno povečanje. Razpolovni čas izločanja je bil približno 5 ur. Navidezni telesni očistek je bil 1,1 ml/min/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenosti, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Neželeni učinki, ki jih niso opazili v kliničnih študijah, opazili pa so jih v študijah pri podganah in v manjši meri pri miših (pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti) ter imajo možen pomen za klinično uporabo, so naslednji: jetrne spremembe, ki kažejo na prilagoditveni odgovor, kot so povečanje mase jeter in centrolobularna hipertrofija, maščobna infiltracija in zvišanje jetrnih encimov v plazmi.

Pri podganah, starševska in F1 generacija, pri odmerkih do 1800 mg/kg/dan (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m² ali na osnovno izpostavljenost) niso opazili neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic ali na razmnoževanje.

Dve študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah so izvedli z odmerki 400, 1200 in 3600 mg/kg/dan. Pri 3600 mg/kg/dan se je samo v eni od dveh študij embrio-fetalnega razvoja telesna masa plodu rahlo zmanjšala v povezavi z marginalnim povečanjem skeletnih sprememb/manjših anomalij. Vpliva na umrljivost zarodkov in povečanja pojava malformacij ni bilo. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bil pri brejih podganah 3600 mg/kg/dan (12-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/m²) in pri plodovih 1200 mg/kg/dan.

Štiri študije embrio-fetalnega razvoja pri kuncih so izvedli z odmerki 200, 600, 800, 1200 in 1800 mg/kg/dan. Odmerki 1800 mg/kg/dan so sprožili izrazito toksičnost pri samicah in zmanjšanje telesne mase plodov, povezano s povečanjem pogostnosti zarodkov s kardiovaskularnimi/skeletnimi anomalijami. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bil < 200 mg/kg/dan za samice in 200 mg/kg/dan za plodove (je enako največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh glede na mg/ m²).

Peri- in postnatalno študijo razvoja so izvedli pri podganah z odmerki levetiracetama po 70, 350 in 1800 mg/kg/dan. Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL) je bil ≥1800 mg/kg/dan tako za F0 samice kot za preživetje, rast in razvoj F1 mladičev do prenehanja dojenja (6-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/ m²).

V študijah pri novoskotenih živalih in mladičih živali so dokazali, da pri podganah in psih, pri odmerkih do 1800 mg/kg/dan (6-kratna do 17-kratna vrednost največjega priporočenega odmerka pri ljudeh glede na mg/ m²) ni bilo neželenih učinkov na običajna obdobja standardne parametre razvoja in dozorevanja.

Ocena tveganja za okolje

Uporaba zdravila Matever v skladu z informacijami o zdravilu verjetno ne bo povzročila nesprejemljivega vpliva na okolje (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat trihidrat
koncentrirana očetna kislina
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Z mikrobiološkega vidika je zdravilo treba uporabiti takoj po redčenju. V primeru, da se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Praviloma se zdravila ne sme shranjevati več kot 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen v primeru redčenja v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Za pogoje shranjevanja zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Koncentrat zdravila Matever je na voljo v 5 ml steklenih vialah (tipa I) z bromobutilnimi zamaški, zapečatenimi z aluminijasto zaporko (flip off).
Viale so v škatlah po 10.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Glejte Tabelo 1 za priporočeno pripravo in uporabo koncentrata zdravila Matever, da se doseže celokupni dnevni odmerek 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ali 3000 mg razdeljen na dva odmerka.

Tabela 1: Priprava in uporaba koncentrata zdravila Matever

Odmerek	Odvzeti volumen	Volumen topila	Čas infuzije	Pogostost uporabe	Celokupni dnevni odmerek
250 mg	2,5 ml (po 15 ml viale)	100 ml	15 minut	dva krat na dan	500 mg/dan
500 mg	5 ml (ena 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dva krat na dan	1000 mg/dan
1000 mg	10 ml (dve 5 ml viali)	100 ml	15 minut	dva krat na dan	2000 mg/dan
1500 mg	15 ml (tri 5 ml viale)	100 ml	15 minut	dva krat na dan	3000 mg/dan

Zdravilo je samo za enkratno uporabo, neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Koncentrat zdravila Matever je fizikalno kompatibilen in kemijsko stabilen vsaj 24 ur pri mešanju z naslednjimi raztopinami ter shranjen v PVC vrečkah pri kontrolirani sobni temperaturi 15 °C do 25 °C.

Raztopine:

- natrijeve klorid (0,9 %) raztopina za injiciranje
- Ringerjeva raztopina z laktatom za injiciranje
- dekstroza 5 % raztopina za injiciranje

Zdravila ne smemo uporabljati, če vsebuje proste delce ali ima spremenjeno barvo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material moramo odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/711/030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. oktober 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 29. junij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Koncentrat za raztopino za infundiranje

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

Filmsko obložene tablete

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja(RMP)

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 20, 30, 50, 60, 100

skupno pakiranje, ki vsebuje 200 (2 x 100) [S PODATKI ZA t.i. MODRO OKNO]

1. IME ZDRAVILA

Matever 250 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110). Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

20 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

50 filmsko obloženih tablet

60 filmsko obloženih tablet

100 filmsko obloženih tablet

Skupno pakiranje: 200 (2 pakiranj po 100) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Matever 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Vmesno pakiranje, ki vsebuje 100 tablet, za skupno pakiranje z 200 (2 x 100) tabletami [BREZ PODATKOV ZA t.i. MODRO OKNO]

1. IME ZDRAVILA

Matever 250 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje barvila sončno rumeno FCF (E110). Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 filmsko obloženih tablet.
Del skupnega pakiranja. Ni mogoče prodati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/711/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Matever 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Aluminij/ PVC/PE/PVDC pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Matever 250 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmathen S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120
skupno pakiranje, ki vsebuje 200 (2 x 100) [S PODATKI ZA t.i. MODRO OKNO]

1. IME ZDRAVILA

Matever 500 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet
Skupno pakiranje: 200 (2 pakiranj po 100) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Matever 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Vmesno pakiranje, ki vsebuje 100 tablet, za skupno pakiranje z 200 (2 x 100) tabletami [BREZ PODATKOV ZA t.i. MODRO OKNO]

1. IME ZDRAVILA

Matever 500 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 filmsko obloženih tablet.
Del skupnega pakiranja. Ni mogoče prodati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOST IZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/711/014

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Matever 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

<Navedba smiselno ni potrebna.>

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Aluminij/ PVC/PE/PVDC pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Matever 500 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmathen S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120
skupno pakiranje, ki vsebuje 200 (2 x 100) [SPODATKI ZA t.i. MODRO OKNO]

1. IME ZDRAVILA

Matever 750 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110). Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

20 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
80 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet
Skupno pakiranje: 200 (2 pakiranja po 100) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Matever 750 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Vmesno pakiranje, ki vsebuje 100 tablet, za skupno pakiranje z 200 (2 x 100) tabletami [BREZ PODATKOV ZA t.i. MODRO OKNO]

1. IME ZDRAVILA

Matever 750 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110). Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 filmsko obloženih tablet.
Del skupnega pakiranja. Ni mogoče prodati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH**

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/711/022

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Matever 750 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Aluminij/ PVC/PE/PVDC pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Matever 750 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmathen S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 10, 20, 30, 50, 60, 100

skupno pakiranje, ki vsebuje 200 (2 x 100) [S PODATKI ZA t.i. MODRO OKNO]

1. IME ZDRAVILA

Matever 1000 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet

20 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

50 filmsko obloženih tablet

60 filmsko obloženih tablet

100 filmsko obloženih tablet

Skupno pakiranje: 200 (2 pakiranja po 100) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Matever 1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Vmesno pakiranje, ki vsebuje 100 tablet, za skupno pakiranje z 200 (2 x 100) tabletami [BREZ PODATKOV ZA t.i. MODRO OKNO]

1. IME ZDRAVILA

Matever 1000 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

100 filmsko obloženih tablet.
Del skupnega pakiranja. Ni mogoče prodati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/711/029

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Matever 1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Aluminij/ PVC/PE/PVDC pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Matever 1000 mg filmsko obložene tablete
levetiracetam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmathen S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 10 vialami

1. IME ZDRAVILA

Matever 100 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje
levetiracetam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mg/5 ml levetiracetama.
En ml vsebuje 100 mg levetiracetama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje koncentrirano očetno kislino, vodo za injekcije, natrijev acetat trihidrat, natrijev klorid. Za podrobnejše informacije glejte priloženo navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

500 mg/5 ml

10 vial koncentrata za raztopino za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Uporabite takoj po razredčenju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ni posebnih navodil za shranjevanje pred rekonstitucijo. Po razredčitvi je infuzijska raztopina stabilna 24 ur pri 2 °C - 8 °C (v hladilniku).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/711/030

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Matever 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala po 5 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(D)UPORABE

Matever 100 mg/ml sterilni **koncentrat**
levetiracetam
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Uporabite takoj po razredčenju.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Matever 250 mg filmsko obložene tablete
Matever 500 mg filmsko obložene tablete
Matever 750 mg filmsko obložene tablete
Matever 1000 mg filmsko obložene tablete

levetiracetam

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Matever in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Matever
3. Kako jemati zdravilo Matever
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Matever
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Matever in za kaj ga uporabljamo

Levetiracetam je zdravilo proti epilepsiji (zdravilo za zdravljenje epileptičnih napadov).

Zdravilo Matever se uporablja:

- za samostojno zdravljenje pri odraslih in mladostnikih od 16. leta starosti z na novo diagnosticirano epilepsijo, za zdravljenje določene oblike epilepsije. Epilepsija je stanje, pri katerem imajo bolniki ponavljajoče napade (krče). Levetiracetam se uporablja pri obliki epilepsije, pri kateri napadi najprej vplivajo le na eno stran možganov, vendar se lahko kasneje razširijo na večjo površino na obeh straneh (parcialni napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje). Levetiracetam vam je zdravnik predpisal za zmanjšanje števila napadov.
- kot dopolnilo drugim proti epileptičnim zdravilom zazdravljenje:
 - parcialnih napadov z generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih od 1 meseca starosti,
 - miokloničnih napadov (kratkih, šoku podobnih sunkov mišic ali skupin mišic) pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti z juvenilno mioklonično epilepsijo,
 - primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov (večjih napadov, vključno z izgubo zavesti) pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo (vrsto epilepsije, za katero se predvideva, da je vzrok genetski).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Matever

Ne jemljite zdravila Matever

- če ste alergični na levetiracetam, pirolidonske derivate ali katero koli sestavino tega zdravila

(navedeno v poglavju6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Matever se posvetujte z zdravnikom.

- Če imate težave z ledvicami, upoštevajte zdravnikova navodila. Odločil se bo, ali je vaš odmerek potrebno prilagoditi.
- Če ste pri otroku opazili počasnejšo rast ali nepričakovan razvoj v puberteti, se posvetujte z zdravnikom.
- Pri majhnem številu bolnikov, ki so se zdravili z antiepileptiki, kot je zdravilo Matever, so se pojavile misli na samopoškodovanje ali samomor. Če imate kakršnekoli simptome depresije ali misli o samomoru ali oboje, se posvetujte z zdravnikom.
- Če imate družinsko ali zdravstveno anamnezo neenakomernega srčnega ritma (ki je viden na elektrokardiogramu) ali če imate bolezen in/ali jemljete zdravila, zaradi česar ste nagnjeni k motnjam srčnega utripa ali neravnovesju soli.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če kateri koli od naslednjih neželenih učinkov postane resen ali traja dlje kot nekaj dni:

- Nenormalno razmišljanje, občutek razdraženosti ali bolj nasilno odzivanje, kot običajno, ali če vi ali vaša družina in prijatelji opazite pomembne spremembe razpoloženja ali vedenja.
- Poslabšanje epilepsije
Epileptični napadi se redko lahko poslabšajo ali pojavijo pogosteje, večinoma v prvem mesecu po začetku zdravljenja ali povečanju odmerka. Če se med uporabo zdravila Matever pojavi kateri koli od teh novih simptomov, čim prej obiščite zdravnika.

Otroci in mladostniki

- Zdravilo Matever ni indicirano za samostojno zdravljenje (monoterapijo) pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let.

Druga zdravila in zdravilo Matever

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne vzemite makrogola (učinkovine, ki se uporablja kot odvajalo) eno uro pred in eno uro po jemanju levetiracetama, saj lahko zmanjša učinek zdravila.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Levetiracetam se lahko med nosečnostjo uporablja samo, če zdravnik po skrbnem pretehtanju ugotovi, da je to potrebno.

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se o tem pogovorili z zdravnikom.

Tveganja za prirojene napake pri vašem nerojenem otroku ni mogoče popolnoma izključiti. Med zdravljenjem ni priporočljivo dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Matever lahko oslabi vašo sposobnost vožnje ali upravljanja z orodjem ali stroji, saj lahko povzroči zaspanost. Zaspanost se največkrat pojavlja na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. Ne smete voziti ali upravljati s stroji, dokler ni potrjeno, da zdravilo ne vpliva na vašo sposobnost izvajanja teh dejavnosti.

Zdravilo Matever 250 mg, 750 mg tablete vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110)

Barvilo sončno rumeno FCF (E110) lahko povzroči alergijske reakcije. Druge jakosti zdravila Matever tablete ne vsebujejo te sestavine.

Zdravilo Matever 1000 mg tablete vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Druge jakosti zdravila Matever tablete ne vsebujejo te sestavine.

3. Kako jemati zdravilo Matever

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Vzemite toliko tablet, kot vam je predpisal zdravnik.

Zdravilo Matever je potrebno vzeti dvakrat na dan, zjutraj in zvečer, vsak dan ob približno istem času.

Dopolnilno zdravljenje in samostojno zdravljenje (od 16. leta starosti)

- **Odrasli (≥ 18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več:**

Priporočeni odmerek: med 1000 mg in 3000 mg na dan.

Na začetku jemanja zdravila Matever vam bo zdravnik, preden vam bo predpisal najmanjši dnevni odmerek, za dva tedna predpisal **manjši** odmerek.

Na primer: če naj bi bil vaš dnevni odmerek 1000 mg, je vaš zmanjšan začetni odmerek 1 tableta po 250 mg zjutraj in 1 tableta po 250 mg zvečer, odmerek pa se bo postopoma povečeval tako, da bo po 2 tednih dosegel 1000 mg na dan.

- **Mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali manj:**

Zdravnik bo glede na starost, telesno maso in odmerek predpisal najprimernejšo farmacevtsko obliko zdravila Matever.

- **Odmerjanje pri dojenčkih (od 1 do 23 mesecev) in otrocih (od 2 do 11 let), ki tehtajo manj kot 50 kg:**

Zdravnik bo glede na starost, telesno maso in odmerek predpisal najprimernejšo farmacevtsko obliko zdravila Matever.

Za dojenčke in otroke, mlajše od 6 let, za otroke in mladostnike (od 6 do 17 let), lažje od 50 kg, ter kadar se s tabletami ne doseže natančnega odmerjanja, je 100 mg/ml peroralna raztopina levetiracetama primernejša farmacevtska oblika.

Način uporabe

Tablete zdravila Matever zaužijte z dovolj tekočine (npr. s kozarcem vode). Zdravilo Matever lahko vzamete s hrano ali brez nje. Po peroralnem dajanju se lahko okusi grenak okus levetiracetama.

Trajanje zdravljenja

- Zdravilo Matever se uporablja za dolgotrajno zdravljenje. Zdravljenje z zdravilom Matever morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.
- Ne prekinite zdravljenja brez nasveta vašega zdravnika, ker se lahko napadi še okrepijo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Matever, kot bi smeli

Možni neželeni učinki pri prevelikem odmerjanju zdravila Matever so zaspanost, agitacija (motorični nemir), agresivnost, zmanjšana budnost, upočasnitev dihanja in koma.

Če ste vzeli več tablet kot bi smeli, se posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo določil najboljše možno zdravljenje prevelikega odmerjanja.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Matever

Če ste pozabili vzeti enega ali več odmerkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Matever

Pri zdravilu Matever je treba zdravljenje opustiti postopoma, da se število napadov ne bi povečalo. Če se bo vaš zdravnik odločil za prekinitve zdravljenja z zdravilom Matever, vas bo poučil o postopnem zmanjševanju odmerka zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika ali pojdite do najbližje urgence, če opazite:

- šibkost, vrtoglavico ali omotico ali težave z dihanjem, saj so to lahko znaki resne alergijske (anafilaktične) reakcije
- otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela (Quinckejev edem)
- gripi podobne simptome in izpuščaj na obrazu, ki se v nadaljevanju razširi in ga spremlja visoka temperatura, zvišane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih testih in povečanje števila določenega tipa belih krvnih celic (eozinofilija) ter povečane bezgavke (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [DRESS- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*])
- simptome, kot so nizek volumen urina, utrujenost, slabost, bruhanje, zmedenost in otekanje nog, gležnjevi ali stopali, saj so lahko to znaki nenadnega zmanjšanja delovanja ledvic
- kožni izpuščaj, ki lahko tvori mehurčke in po videzu spominja na majhne tarče (na sredini temne pike, obkrožene s svetlejšim delom in s temnim krogom na robu) (*multiformni eritem*)
- široko razširjen izpuščaj z mehurčki in luščenjem kože, še posebej okoli ust, nosu, oči in v predelu spolovila (*Stevens-Johnsonov sindrom*)
- hujšo obliko izpuščaja, ki povzroči luščenje kože na več kot 30 % telesne površine (*toksična epidermalna nekroliza*)
- znake resnih mentalnih sprememb ali če kdo okoli vas opazi znake zmedenosti, somnolenco (zaspanost), amnezijo (izgubo spomina), oslabiljen spomin (pozabljivost), neobičajno vedenje ali druge nevrološke znake, vključno z nehotenim ali nenadzorovanim gibanjem. To so lahko znaki encefalopatije.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so nazofaringitis, somnolenca (zaspanost), glavobol, utrujenost in omotica. Na začetku zdravljenja ali pri povečanju odmerka so neželeni učinki, kot na primer zaspanost, utrujenost in omotica, lahko pogostejši. Vendar se jakost teh učinkov s časom zmanjša.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- nazofaringitis
- somnolenca (zaspanost), glavobol

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- anoreksija (izguba teka)
- depresija, sovražnost ali agresivnost, tesnoba, nespečnost, živčnost ali razdražljivost
- konvulzije, motnje ravnotežja, omotica (občutek nesigurnosti), letargija (pomanjkanje energije in navdušenja), tremor (nehoteno tresenje)
- vrtoglavica (občutek vrtenja)
- kašelj
- bolečina v trebuhu, driska, dispepsija (slaba prebava), bruhanje, slabost
- izpuščaj

- astenija/izčrpanost (utrujenost)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- zmanjšano število krvnih ploščic, zmanjšano število belih krvnih celic
- zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
- poskus samomora in razmišljanje o samomoru, duševne motnje, nenormalno vedenje, halucinacije, jeza, zmedenost, napad panike, čustvena nestabilnost/nihanja v razpoloženju, agitacija (motorični nemir)
- amnezija (izguba spomina), oslabiljen spomin (pozabljenost), poslabšana koordinacija/ataksija (motena usklajenost mišičnih gibov), parestezija (mravljinčenje), motnje pozornosti (izguba koncentracije)
- diplopija (dvojni vid), zamegljen vid
- povišane/nenormalne vrednosti testov jetrnih funkcij
- izguba las, ekcem, pruritus
- šibkost mišic, mialgija (bolečina v mišicah)
- poškodba

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- okužba
- zmanjšano število vseh tipov krvnih celic
- hude alergijske reakcije (DRESS, anafilaktična reakcija [resna in pomembna alergijska reakcija], Quinckov edem [otekanje obraza, ustnic, jezika in grla])
- znižana koncentracija natrija v krvi
- samomor, osebnostne motnje (vedenjske motnje), motnje mišljenja (počasno razmišljanje, nezmožnost koncentracije)
- delirij
- encefalopatija (glejte podpoglavje »Tako obvestite zdravnika« za podroben opis simptomov)
- epileptični napadi se lahko poslabšajo ali pojavijo pogosteje
- nekontrolirani mišični spazmi, ki prizadanejo glavo, trup in okončine, težave pri nadzoru gibanja, hiperkinezija (hiperaktivnost)
- sprememba srčnega ritma (na elektrokardiogramu)
- vnetje trebušne slinavke
- odpoved jeter, hepatitis
- nenadno zmanjšanje delovanja ledvic
- kožni izpuščaj, ki lahko tvori mehurčke in po videzu spominja na majhne tarče (na sredini temne pike, obkrožene s svetlejšim delom in s temnim krogom na robu) (*multiformni eritem*), široko razširjen izpuščaj z mehurčki in luščenjem kože, še posebej okoli ust, nosu, oči in v predelu spolovil (*Stevens-Johnsonov sindrom*) in hujša oblika izpuščaja, ki povzroči luščenje kože na več kot 30 % telesne površine (*toksična epidermalne nekroliza*)
- rabdomioliza (razpad mišičnega tkiva) in z njo povezano zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi. Pogostnost je bistveno višja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki.
- šepanje ali težave pri hoji
- kombinacija povišane telesne temperature, otrdelosti mišic, nestabilnega krvnega tlaka in srčnega utripa, zmedenosti, nizke ravni zavesti (lahko so znaki motnje, imenovane *nevroleptični maligni sindrom*). Pogostnost je bistveno višja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Matever

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Matever

- Učinkovina je levetiracetam.
Ena tableta zdravila Matever 250 mg vsebuje 250 mg levetiracetama.
Ena tableta zdravila Matever 500 mg vsebuje 500 mg levetiracetama.
Ena tableta zdravila Matever 750 mg vsebuje 750 mg levetiracetama.
Ena tableta zdravila Matever 1000 mg vsebuje 1000 mg levetiracetama.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, mikrokristalna celuloza, krospovidon (vrsta A), hidroksipropilceluloza (L)

250 mg:
Filmska obloga: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), smukec, propilenglikol (E1520), barvila*.

500 mg:
Filmska obloga: hipromeloza, (E464), titanov dioksid (E171), hidroksipropilceluloza (E463), propilenglikol (E1520), sorbinska kislina (E200), sorbitan monooleat (E494), vanilin, barvila*.

750 mg:
Filmska obloga: hipromeloza (E464), rdeči železov oksid (E172), makrogol /PEG 4000, titanov dioksid (E171), barvila*.

1000 mg:
Filmska obloga: hipromeloza (E464), laktoza monohidrat, makrogol /PEG 4000, titanov dioksid (E171).

*Barvila so:

250 mg tableta: indigotin (E132), sončno rumeno FCF (E110), kinolinsko rumeno (E104)

500 mg tableta: kinolinsko rumeno (E104)

750 mg tableta: indigotin (E132), sončno rumeno FCF (E110)

1000 mg tableta: (ni dodatnega barvila)

Izgled zdravila Matever in vsebina pakiranja

Zdravilo Matever 250 mg: filmsko obložene tablete so modre, podolgovate, bikonveksne.

Zdravilo Matever 500mg: filmsko obložene tablete so rumene, podolgovate, bikonveksne.

Zdravilo Matever 750mg: filmsko obložene tablete so rožnate, podolgovate, bikonveksne.

Zdravilo Matever 1000mg: filmsko obložene tablete so bele, podolgovate, bikonveksne.

Bel neprosojni pretisni omot iz PVC/PE/PVDC in aluminijaste folije v kartonski škatlici.

Zdravilo Matever tablete je na voljo v pretisnih omotih, ki so pakirani v škatle po:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 ali skupno pakiranje po 200 (2 pakiranja po 100) filmsko obloženih tablet.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 ali skupno pakiranje po 200 (2 pakiranja po 100) filmsko obloženih tablet.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 ali skupno pakiranje po 200 (2 pakiranja po 100) filmsko obloženih tablet.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 ali skupno pakiranje po 200 (2 pakiranja po 100) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Česká republika

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.

Тел: +420 220 400 391

Danmark

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

SIA ELVIM

Тел:+371 67808450

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE

Τηλ: +30 210 66 64 805-806

España

Pharmathen S.A.

Тел: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Тél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.

Тел: +30 210 66 04 300

Ireland

Pharmathen S.A.

Тел: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.

Тел: +354 522 2900

Italia

Ecupharma S.r.l

Тел: +39-02-38238790

Κόπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd

Τηλ: +357 25371056

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 04 300

Magyarország

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.

Тел: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.

Тел: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.

Тlf: +30 210 66 04 300

Österreich

Pharmathen S.A.

Тел: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.

Тел: +30 210 66 04 300

România

Pharmathen S.A.

Тел: +30 210 66 04 300

Slovenija

Pharmathen S.A.

Тел: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.

Тел: +420 220 400 391

Suomi/Finland

Ailon Pharma Oy

Puh/Tel: +358 407024992

Sverige

Pharmathen S.A.

Тел: +30 210 66 04 300

Latvija
SIA ELVIM
Tel:+371 67808450

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

Matever 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje levetiracetam

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Matever in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Matever
3. Kako se daje zdravilo Matever
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Matever
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Matever in za kaj ga uporabljamo

Levetiracetam je zdravilo proti epilepsiji (zdravilo za zdravljenje epileptičnih napadov).

Zdravilo Matever se uporablja:

- za samostojno zdravljenje pri odraslih in mladostnikih od 16. leta starosti z na novo diagnosticirano epilepsijo, za zdravljenje določene oblike epilepsije. Epilepsija je stanje, pri katerem imajo bolniki ponavljajoče napade (krče). Levetiracetam se uporablja pri obliki epilepsije, pri kateri napadi najprej vplivajo le na eno stran možganov, vendar se lahko kasneje razširijo na večjo površino na obeh straneh (parcialni napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje). Levetiracetam vam je zdravnik predpisal za zmanjšanje števila napadov.
- kot dopolnilo drugim proti epileptičnim zdravilom za zdravljenje:
 - parcialnih napadov z generalizacijo ali brez nje pri odraslih, mladostnikih in otrocih od 4. leta starosti,
 - miokloničnih napadov (kratkih, šoku podobnih sunkov mišic ali skupin mišic) pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti z juvenilno mioklonično epilepsijo,
 - primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov (večjih napadov, vključno z izgubo zavesti) pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti z idiopatsko generalizirano epilepsijo (obliko epilepsije, za katero se predvideva, da je vzrok genetski).

Zdravilo Matever koncentrat za raztopino za infundiranje je alternativa za bolnike, ko uporaba peroralnega protiepileptičnega zdravila Matever začasno ni mogoča.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Matever

Ne uporabljajte zdravila Matever

- če ste alergični na levetiracetam, pirolidonske derivate ali katero koli sestavino tega zdravila

(navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Matever se posvetujte z zdravnikom.

- Če imate težave z ledvicami, upoštevajte zdravnikova navodila. Odločil se bo, ali je vaš odmerek potrebno prilagoditi.
- Če ste pri otroku opazili počasnejšo rast ali nepričakovan razvoj v puberteti se posvetujte z zdravnikom.
- Pri majhnem številu bolnikov, ki so se zdravili z antiepileptiki, kot je zdravilo Matever, so se pojavile misli na samopoškodovanje ali samomor. Če imate kakršnekoli simptome depresije ali misli o samomoru ali oboje, se posvetujte z zdravnikom.
- Če imate družinsko ali zdravstveno anamnezo neenakomernega srčnega ritma (ki je viden na elektrokardiogramu) ali če imate bolezen in/ali jemljete zdravila, zaradi česar ste nagnjeni k motnjam srčnega utripa ali neravnovesju soli.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če kateri koli od naslednjih neželenih učinkov postane resen ali traja dlje kot nekaj dni:

- Nenormalno razmišljanje, občutek razdraženosti ali bolj nasilno odzivanje, kot običajno, ali če vi ali vaša družina in prijatelji opazite pomembne spremembe razpoloženja ali vedenja.
- Poslabšanje epilepsije
Epileptični napadi se redko lahko poslabšajo ali pojavijo pogosteje, večinoma v prvem mesecu po začetku zdravljenja ali povečanju odmerka. Če se med uporabo zdravila Matever pojavi kateri koli od teh novih simptomov, čim prej obiščite zdravnika.

Otroci in mladostniki

- Zdravilo Matever ni indicirano za samostojno zdravljenje (monoterapijo) pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let.

Druga zdravila in zdravilo Matever

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne vzemite makrogola (učinkovine, ki se uporablja kot odvajalo) eno uro pred in eno uro po jemanju levetiracetama, saj lahko zmanjša učinek zdravila.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Levetiracetam se lahko med nosečnostjo uporablja samo, če zdravnik po skrbnem pretehtanju ugotovi, da je to potrebno.

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se o tem pogovorili z zdravnikom.

Tveganja za prirojene napake pri vašem nerojenem otroku ni mogoče popolnoma izključiti. Med zdravljenjem ni priporočljivo dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Matever lahko oslabi vašo sposobnost vožnje ali upravljanja z orodjem ali stroji, saj lahko povzroči zaspanosti. Zaspanost se največkrat pojavlja na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. Ne smete voziti ali upravljati s stroji, dokler ni potrjeno, da zdravilo ne vpliva na vašo sposobnost izvajanja teh dejavnosti.

Zdravilo Matever vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 57,21 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vsak največji enkratni odmerek. To je enako 2,86 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako se daje zdravilo Matever

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta zdravilo Matever dala kot intravensko infuzijo. Zdravilo Matever morate prejeti dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer, vsak dan ob približno istem času.

Intravenska oblika je alternativa vaši peroralni uporabi. Prehod od filmsko obloženih tablet ali peroralne raztopine k intravenski obliki ali obratno je lahko neposreden, brez prilagajanja odmerka. Vaš celokupni dnevni odmerek in pogostost uporabe ostaneta enaki.

Dopolnilno zdravljenje in samostojno zdravljenje (od 16. leta starosti)

Odrasli (≥18 let) in mladostniki (od 12 do 17 let), ki tehtajo 50 kg ali več:

Priporočeni odmerek: med 1000 mg in 3000 mg na dan.

Na začetku jemanja zdravila Matever vam bo zdravnik, preden vam bo predpisal najmanjši dnevni odmerek, za dva tedna predpisal **manjši** odmerek.

Odmerjanje pri otrocih (od 4 do 11 let) in mladostnikih (od 12 do 17 let), lažjih od 50 kg:

Priporočeni odmerek: med 20 mg na kg telesne mase in 60 mg na kg telesne mase na dan.

Način in pot uporabe

Zdravilo Matever je namenjeno intravenski aplikaciji. Priporočljiv odmerek bo razredčen v vsaj 100 ml kompatibilnega topila in infundiran v 15 minutah.

Za zdravnike in medicinske sestre so podrobna navodila za uporabo zdravila Matever navedena v poglavju 6.

Trajanje zdravljenja

- Ni izkušenj z intravensko uporabo levetiracetama za obdobje, daljše od 4 dni.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Matever

Tako kot pri vseh protiepileptičnih zdravilih, je tudi pri zdravilu Matever treba zdravljenje opustiti postopoma, da se število napadov ne bi povečalo.

Če se bo vaš zdravnik odločil za prekinitev zdravljenja z zdravilom Matever, vas bo poučil o postopnem zmanjševanju odmerka zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika ali pojdite do najbližje urgence, če opazite:

- šibkost, vrtoglavico ali omotico ali težave z dihanjem, saj so to lahko znaki resne alergijske (anafilaktične) reakcije
- otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela (Quinckejev edem)
- gripi podobne simptome in izpuščaj na obrazu, ki se v nadaljevanju razširi in ga spremlja visoka temperatura, zvišane vrednosti jetrnih encimov pri krvnih testih in povečanje števila določenega tipa belih krvnih celic (eozinofilija) ter povečane bezgavke (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [DRESS- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*])
- simptome, kot so nizek volumen urina, utrujenost, slabost, bruhanje, zmedenost in otekanje nog, gležnjev ali stopal, saj so lahko to znaki nenadnega zmanjšanja delovanja ledvic

- kožni izpuščaj, ki lahko tvori mehurčke in po videzu spominja na majhne tarče (na sredini temne pike, obkrožene s svetlejším delom in s temnim krogom na robu) (*multiformni eritem*)
- široko razširjen izpuščaj z mehurčki in luščenjem kože, še posebej okoli ust, nosu, oči in v predelu spolovil (*Stevens-Johnsonov sindrom*)
- hujšo obliko izpuščaja, ki povzroči luščenje kože na več kot 30 % telesne površine (*toksična epidermalna nekroliza*)
- znake resnih mentalnih sprememb ali če kdo okoli vas opazi znake zmedenosti, somnolenco (zaspanost), amnezijo (izgubo spomina), oslavljen spomin (pozabljivost), neobičajno vedenje ali druge nevrološke znake vključno z nehotenim ali nenadzorovanim gibanjem. To so lahko znaki encefalopatije.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so nazofaringitis, somnolenca (zaspanost), glavobol, utrujenost in omotica. Na začetku zdravljenja ali pri povečanju odmerka so neželeni učinki, kot na primer zaspanost, utrujenost in omotica, lahko pogostejši. Vendar se jakost teh učinkov s časom zmanjša.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- nazofaringitis
- somnolenca (zaspanost), glavobol

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- anoreksija (izguba teka)
- depresija, sovražnost ali agresivnost, tesnoba, nespečnost, živčnost ali razdražljivost
- konvulzije, motnje ravnotežja, omotica (občutek nesigurnosti), letargija (pomanjkanje energije in navdušenja), tremor (nehoteno tresenje)
- vrtoglavica (občutek vrtenja)
- kašelj
- bolečina v trebuhu, driska, dispepsija (slaba prebava), bruhanje, slabost
- izpuščaj
- astenija/izčrpanost (utrujenost)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- zmanjšano število krvnih ploščic, zmanjšano število belih krvnih celic
- zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
- poskus samomora in razmišljanje o samomoru, duševne motnje, nenormalno vedenje, halucinacije, jeza, zmedenost, napad panike, čustvena nestabilnost/nihanja v razpoloženju, agitacija (motorični nemir)
- amnezija (izguba spomina), oslavljen spomin (pozabljivost), poslabšana koordinacija/ataksija (motena usklajenost mišičnih gibov), parestezija (mravljinčenje), motnje pozornosti (izguba koncentracije)
- diplopija (dvojni vid), zamegljen vid
- povišane/nenormalne vrednosti testov jetrnih funkcij
- izguba las, ekcem, pruritus
- šibkost mišic, mialgija (bolečina v mišicah)
- poškodba

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- okužba
- zmanjšano število vseh tipov krvnih celic
- hude alergijske reakcije (DRESS, anafilaktična reakcija [resna in pomembna alergijska reakcija], Quinckov edem [otekanje obraza, ustnic, jezika in grla])
- znižana koncentracija natrija v krvi
- samomor, osebne motnje (vedenjske motnje), motnje mišljenja (počasno razmišljanje,

- nezmožnost koncentracije)
- delirij
- encefalopatija (glejte podpoglavje »Tako obvestite zdravnika« za podroben opis simptomov)
- epileptični napadi se lahko poslabšajo ali pojavijo pogosteje
- nekontrolirani mišični spazmi, ki prizadenejo glavo, trup in okončine, težave pri nadzoru gibanja, hiperkinezija (hiperaktivnost)
- sprememba srčnega ritma (na elektrokardiogramu)
- vnetje trebušne slinavke
- odpoved jeter, hepatitis
- nenadno zmanjšanje delovanja ledvic
- kožni izpuščaji, ki lahko tvorijo mehurčke in po videzu spominjajo na majhne tarče (na sredini temne pike, obkrožene s svetlejšim delom in s temnim krogom na robu) (*multiformni eritem*), široko razširjen izpuščaj z mehurčki in luščenjem kože, še posebej okoli ust, nosu, oči in v predelu spolovil (*Stevens-Johnsonov sindrom*) in hujša oblika, ki povzroči luščenje kože na več kot 30 % telesne površine (*toksična epidermalna nekroliza*).
- rabdomioliza (razpad mišičnega tkiva) in z njo povezano zvišanje kreatin fosfokinaze v krvi. Pogostnost je bistveno višja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki.
- šepanje ali težave pri hoji
- kombinacija povišane telesne temperature, otrdelosti mišic, nestabilnega krvnega tlaka in srčnega utripa, zmedenosti, nizke ravni zavesti (lahko so znaki motnje, imenovane *nevroleptični maligni sindrom*). Pogostnost je bistveno višja pri japonskih bolnikih v primerjavi z ne-japonskimi bolniki.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Matever

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Matever

- Učinkovina je levetiracetam. En ml raztopine za infundiranje vsebuje 100 mg levetiracetama.
- Druge sestavine zdravila so: natrijev acetat trihidrat, koncentrirana očetna kislina, natrijev klorid, voda za injekcije.

Izgled zdravila Matever in vsebina pakiranja

Zdravilo Matever koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra, brezbarvna, sterilna tekočina. 5 ml viala zdravila Matever koncentrat za raztopino za infundiranje so pakirane v škatle po 10 skupaj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Onkogen Kft.
Tel.: +36 70 310 1163

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti (Estonia)

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh/Tel: +358 10 4261

Κόπος

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

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za pravilno uporabo zdravila Matever se nahajajo v poglavju 3.

Ena viala koncentrata zdravila Matever vsebuje 500 mg levetiracetama (5 ml koncentrata po 100 mg/ml). Glejte Preglednico 1 za priporočeno pripravo in uporabo koncentrata zdravila Matever, da se doseže celotni dnevni odmerek 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ali 3000 mg, razdeljen na dva odmerka.

Preglednica 1: Priprava in uporaba koncentrata zdravila Matever

Odmerek	Odvzeti volumen	Volumen topila	Čas infuzije	Pogostost uporabe	Celokupni dnevni odmerek
250 mg	2,5 ml (pol 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	500 mg/dan
500 mg	5 ml (ena 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	1000 mg/dan
1000 mg	10 ml (dve 5 ml viali)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	2000 mg/dan
1500 mg	15 ml (tri 5 ml viala)	100 ml	15 minut	dvakrat na dan	3000 mg/dan

Zdravilo je samo za enkratno uporabo, neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Rok uporabnosti po redčenju: z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po redčenju. V primeru, da se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Praviloma se zdravila ne sme shranjevati več kot 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen v primeru redčenja v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

Koncentrat zdravila Matever je fizikalno kompatibilen in kemijsko stabilen vsaj 24 ur pri mešanju z naslednjimi raztopinami ter shranjen v PVC vrečkah pri kontrolirani sobni temperaturi 15 °C do 25 °C.

Raztopine:

- natrijev klorid (0,9 %) raztopina za injiciranje
- Ringerjeva raztopina z laktatom za injiciranje
- dekstroza 5 % raztopina za injiciranje