

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Matever 250 mg filmdragerade tabletter
Matever 500 mg filmdragerade tabletter
Matever 750 mg filmdragerade tabletter
Matever 1000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Matever 250 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg levetiracetam.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,0025 mg para-orange (E110).

Matever 500 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg levetiracetam.

Matever 750 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 750 mg levetiracetam.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,08 mg para-orange (E110).

Matever 1000 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 1000 mg levetiracetam.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 3,8 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Matever 250 mg filmdragerade tabletter

Blå, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter.

Matever 500 mg filmdragerade tabletter

Gula, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter.

Matever 750 mg filmdragerade tabletter

Rosa, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter.

Matever 1000 mg filmdragerade tabletter

Vita, avlånga, bikonvexa filmdragerade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Matever är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.

Matever är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi.
- vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.
- vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Partiella anfall

Den rekommenderade dosen för monoterapi (från 16 år) och tilläggsbehandling är densamma och i enlighet med vad som anges nedan.

Samtliga indikationer

Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer

Den initiala terapeutiska dosen är 500 mg två gånger dagligen. Denna dos kan sättas från första behandlingsdagen. En lägre initial dos om 250 mg två gånger dagligen kan emellertid ges baserat på läkarens bedömning av behovet av att minska anfall kontra potentiella biverkningar. Denna dos kan ökas till 500 mg två gånger dagligen efter två veckor.

Den dagliga dosen kan ökas upp till 1 500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökning och minskning om 250 mg eller 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka.

Ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg och barn från 1 månads ålder

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån vikt, ålder och dos. Se avsnittet *Pediatrisk population* för dosjusteringar utifrån vikt.

Avslutande av behandling

Om levetiracetam-behandlingen måste avbrytas rekommenderas en gradvis utsättning (t ex till vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg: en dosminskning med 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka; till spädbarn äldre än 6 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg: dosminskningar bör inte överstiga 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka; till spädbarn (yngre än 6 månader): dosminskningar bör inte överstiga 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka).

Särskilda patientgrupper

Äldre (65 år och äldre)

Dosjustering rekommenderas till äldre patienter med nedsatt njurfunktion (se ”Nedsatt njurfunktion” nedan).

Nedsatt njurfunktion

Den dagliga dosen måste justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion.

För vuxna patienter, se tabellen nedan och justera dosen enligt denna. För att använda denna doseringstabell måste patientens kreatininclearance (CL_{cr}) ml/min uppskattas. CL_{cr} ml/min kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för vuxna och ungdomar som väger 50 kg eller mer, genom att använda följande formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

Därefter justeras CL_{cr} för kroppens ytarea (BSA; body surface area) enligt följande:

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

Dosjustering för vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

Grupp	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dos och frekvens
Normal	≥80	500 till 1 500 mg två gånger per dag
Lätt	50-79	500 till 1 000 mg två gånger per dag
Måttlig	30-49	250 till 750 mg två gånger per dag
Svår	< 30	250 till 500 mg två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys ⁽¹⁾	-	500 till 1 000 mg en gång per dag ⁽²⁾

⁽¹⁾ En startdos om 750 mg rekommenderas första behandlingsdagen med levetiracetam.

⁽²⁾ Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 250 till 500 mg.

För barn med nedsatt njurfunktion måste levetiracetamdosen justeras efter njurfunktionen eftersom clearance av levetiracetam är beroende av njurfunktionen. Denna rekommendation är baserad på en studie på vuxna patienter med nedsatt njurfunktion.

CL_{cr} ml/min/1,73 m² kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för yngre ungdomar, barn och spädbarn, genom att använda följande formel (Schwartz formel):

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

ks=0,45 hos fullgångna spädbarn och upp till 1 år; ks=0,55 hos barn yngre än 13 år och ungdomar (flickor); ks=0,7 hos ungdomar (pojkar).

Dosjustering för spädbarn, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

Grupp	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dos och frekvens (1)	
		Spädbarn 1 månad till yngre än 6 månader	Spädbarn 6 till 23 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg
Normal	≥ 80	7 till 21 mg/kg (0,07 till 0,21 ml/kg) två gånger per dag	10 till 30 mg/kg (0,10 till 0,30 ml/kg) två gånger per dag

Lätt	50-79	7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) två gånger per dag	10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) två gånger per dag
Måttlig	30-49	3,5 till 10,5 mg/kg (0,035 till 0,105 ml/kg) två gånger per dag	5 till 15 mg/kg (0,05 till 0,15 ml/kg) två gånger per dag
Svår	< 30	3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg) två gånger per dag	5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg) två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys	--	7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) en gång per dag ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) en gång per dag ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

- (1) Levetiracetam oral lösning bör användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter á 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.
- (2) 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.
- (3) 15 mg/kg (0,15 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.
- (4) Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg).
- (5) Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg).

Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion kan kreatininclearance ge en underskattning av njurinsufficiensen. Därför rekommenderas en 50%:ig reduktion av den dagliga dosen när kreatininclearance är <60 ml/min/1,73 m².

Pediatrik population

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån ålder, vikt och dos.

Tabletterna är inte anpassade för användning till spädbarn och barn under 6 år. En oral lösning är den beredningsform som bör användas till denna population. Dessutom är tillgängliga tablettstyrkor inte lämpliga som initialbehandling hos barn som väger mindre än 25 kg, till patienter som inte kan svälja tabletter eller för administrering av doser under 250 mg. I alla dessa fall bör en oral lösning användas.

Monoterapi

Säkerhet och effekt med Matever som monoterapi har inte säkerställts för barn och ungdomar under 16 år.

Data saknas.

Ungdomar (16 och 17 år) som väger 50 kg eller mer med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och nydiagnostiserad epilepsi

Se ovanstående avsnitt om Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer.

Tilläggsterapi för spädbarn från 6 till 23 månader, barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg

En oral lösning är den beredningsform som bör användas till spädbarn och barn under 6 år.

För barn 6 år och äldre bör en oral lösning användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter á 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.

Lägsta effektiva dos ska användas för samtliga indikationer. Startdosen för barn och ungdomar som väger 25 kg bör vara 250 mg två gånger dagligen med en maximal dos på 750 mg två gånger dagligen.

Dosen för barn som väger 50 kg eller mer är densamma som för vuxna för samtliga indikationer. Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer* beträffande samtliga indikationer.

Tilläggsterapi för spädbarn från 1 månads ålder till mindre än 6 månaders ålder

Den orala lösningen är den beredningsform som ska användas till spädbarn.

Administreringssätt

De filmdragerade tablettorna måste intas peroralt och sväljas med tillräcklig mängd vätska och kan tas med eller utan föda. Efter oral administrering kan levetiracetam ge en bitter smak. Den dagliga dosen delas upp på två lika stora doser.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Administrering av levetiracetam till patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva dosjustering. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas utredning av njurfunktionen före fastställande av dosen (se avsnitt 4.2).

Akut njurskada

Användning av levetiracetam har i mycket sällsynta fall associerats med akut njurskada, med debut efter några dagar till flera månader.

Cytopenier

Sällsynta fall av cytopenier (neutropeni, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni) har förekommit i samband med administrering av levetiracetam, vanligtvis i början av behandlingen. Fullständig blodstatus rekommenderas hos patienter som upplever betydande svaghet, pyrexia, återkommande infektioner eller koagulationsrubbningar (se avsnitt 4.8).

Själv mord

Själv mord, självmordsförsök, suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd.

Därför ska patienter övervakas för tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Onormalt och aggressivt uppförande

Levetiracetam kan orsaka psykotiska symtom och avvikande beteende, inklusive irritabilitet och aggressivitet. Patienter som behandlas med levetiracetam ska övervakas med avseende på utveckling av psykiatriska tecken som tyder på betydande förändringar av sinnesstämning och/eller personlighet.

Om sådana beteenden observeras ska anpassning av behandlingen eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas. Om man överväger utsättning, se avsnitt 4.2.

Försämring av anfall

Liksom med andra typer av antiepileptika kan levetiracetam i sällsynta fall förvärra anfallsfrekvensen eller anfallens allvarlighetsgrad. Denna paradoxala effekt har oftast rapporterats inom den första månaden efter initiering av levetiracetam eller ökning av dosen. Effekten har varit reversibel vid utsättande av läkemedlet eller minskning av dosen. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare i händelse av förvärrad epilepsi.

Förlängt QT-intervall på EKG

Förlängt QT-intervall har i sällsynta fall observerats på EKG under övervakningen efter godkännandet för försäljning. Levetiracetam ska användas med försiktighet hos patienter med QTc-intervallförlängning, hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som påverkar QTc-intervallet eller hos patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

Pediatrik population

Matever tabletter är inte anpassade för behandling av spädbarn och barn yngre än 6 år.

Tillgängliga data på barn tyder inte på någon påverkan på tillväxt och pubertet. Långtidseffekter på inlärning, intelligens, tillväxt, endokrina funktioner, pubertet och förmåga att få barn är fortfarande okända hos barn.

Hjälpämnen

Matever 250 mg, 750 mg filmdragerade tabletter innehåller färgämnet E110 vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

Matever 1000 mg filmdragerade tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda på vuxna indikerar att levetiracetam inte påverkar andra antiepileptikas serumkoncentrationer (fenytoin, karbamazepin, valproatsyra, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin och primidon) och att dessa antiepileptika inte påverkar levetiracetams farmakokinetik.

Liksom hos vuxna finns inga belägg för kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos pediatrika patienter som fått upp till 60 mg/kg/dag av levetiracetam.

En retrospektiv utvärdering av farmakokinetiska interaktioner hos barn och ungdomar med epilepsi (4 till 17 år) bekräftade att tilläggsbehandling med oralt administrerad levetiracetam inte påverkade serumkoncentrationer vid steady state av samtidigt administrerad karbamazepin och valproat. Data tydde dock på ett 20% högre clearance av levetiracetam hos barn som tar enzyminducerande antiepileptiska läkemedel. Dosjusteringar krävs inte.

Probenecid

Probenecid (500 mg fyra gånger dagligen), ett ämne som blockerar njurarnas tubulära sekretion, har visats hämma renal utsöndring av den primära metaboliten men inte av levetiracetam. Koncentrationen av denna metabolit förblir emellertid låg.

Metotrexat

Samtidig administrering av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska clearance för metotrexat, vilket resulterar i högre/förlängd blodkoncentration av metotrexat till potentiellt toxiska

nivåer. Nivåerna av metotrexat och levetiracetam i blod bör övervakas noga hos patienter som behandlas samtidigt med de två läkemedlen.

Perorala preventivmedel och andra farmakokinetiska interaktioner

Levetiracetam 1 000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel (etinyl-estradiol och levonorgestrel); endokrina parametrar (luteiniseringshormon och progesteron) ändrades inte. Levetiracetam 2 000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos digoxin och warfarin; protrombintiden ändrades inte. Samtidig administrering med digoxin, perorala preventivmedel och warfarin påverkade inte levetiracetams farmakokinetik.

Laxermedel

Det har förekommit enstaka rapporter om minskad effekt av levetiracetam när det osmotiska laxermedlet makrogol har administrerats samtidigt med oralt levetiracetam. Makrogol bör därför inte tas oralt inom en timme före och en timme efter intag av levetiracetam.

Föda och alkohol

Levetiracetams absorptionsgrad ändrades inte av föda, men absorptionshastigheten minskade något. Det finns inga data rörande interaktion mellan levetiracetam och alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör få råd från en specialist. Behandling med levetiracetam bör omprövas när en kvinna planerar att bli gravid. Som med alla antiepileptika ska plötslig utsättning av levetiracetam undvikas, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både kvinnan och det ofödda barnet. Monoterapi är om möjligt alltid att föredra eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som används.

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi (över 1 800, där exponeringen skedde under den 1:a trimestern hos över 1 500 av dem), har dokumenterats efter marknads godkännandet och tyder inte på någon ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar. Det finns endast begränsat med data vad gäller neurologisk utveckling hos barn som exponerats för levetiracetam som monoterapi *in utero*. Aktuella epidemiologiska studier (hos ungefär 100 barn) tyder emellertid inte på en ökad risk för neurologiska utvecklingsstörningar eller försenad neurologisk utveckling.

Levetiracetam kan användas under graviditet om det efter noggrant övervägande anses vara kliniskt nödvändigt. I sådana fall rekommenderas den lägsta effektiva dosen.

Fysiologiska förändringar under graviditet kan påverka levetiracetam-koncentrationen. Minskad levetiracetam-koncentration i plasma har observerats under graviditet. Denna minskning är mer uttalad under tredje trimestern (upp till 60% av utgångsvärdet före graviditet). Lämplig klinisk behandling ska säkerställas för gravida kvinnor som behandlas med levetiracetam.

Amning

Levetiracetam utsöndras i human bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning.

Om levetiracetam-behandling är nödvändig under amning, ska nyttan/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

Fertilitet

I djurstudier upptäcktes ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns, eventuell risk för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levetiracetam har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då känsligheten kan variera mellan individer, kan vissa patienter uppleva somnolens eller andra symtom

relaterade till centrala nervsystemet, särskilt i början av behandlingen eller efter dosökning. Därför rekommenderas försiktighet hos dessa patienter vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, t ex framförande av fordon eller handhavande av maskinell utrustning. Patienter rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills det är fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var nasofaryngit, somnolens, huvudvärk, utmattning och yrsel. Säkerhetsprofilen nedan baseras på den sammanlagda säkerhetsanalysen av placebokontrollerade kliniska studier avseende alla indikationer, med totalt 3 416 patienter behandlade med levetiracetam. Dessa data är kompletterade med användning av levetiracetam i öppna fortsättningsstudier samt med erfarenhet efter marknadsföring. Levetiracetams säkerhetsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper (vuxna och pediatrika patienter) och för alla godkända epilepsi-indikationer.

Lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats från kliniska studier (vuxna, ungdomar, barn och spädbarn >1 månad) och efter marknadsföring listas i följande tabell efter organklass och frekvens. Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad och deras frekvens är definierad på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA organklass</u>	<u>Frekvens</u>			
	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit			Infektion
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytos
Immunsystemet				Läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioödem och anafylaxi)
Metabolism och nutrition		Anorexi	Viktminskning, viktökning	Hyponatremi
Psykiska störningar		Depression, fientlighet/aggression, ångest, insomni, nervositet/irritabilitet	självordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning, onormalt uppförande, hallucination, ilska, förvirring, panikattack, emotionell labilitet/humörsvängningar, agitation	Självord, personlighetsstörningar, onormalt tänkande, delirium
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, huvudvärk	Konvulsion, balansrubning, yrsel, letargi, tremor	Amnesi, försämring av minnet, onormal koordination/ataxi, parestesi, störning i uppmärksamheten	Koreoatetos, dyskinesi, hyperkinesi, gångrubning, encefalopati, försämring av

				anfall, malignt neuroleptikasyndrom*
<u>Ogon</u>			Diplopi, dimsyn	
Öron och balansorgan		Vertigo		
Hjärtat				Förlängt QT intervall på EKG
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta		
Magtarmkanalen		Buksmäta, diarré, dyspepsi, kräkningar, illamående		Pankreatit
Lever och gallvägar			Onormalt leverfunktionstest	Leversvikthepatit
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Alopecieksem, klåda	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelsvaghet, myalgi	Rabdomyolys och förhöjt kreatinfosfokinas i blodet*
Njurar och urinvägar				Akut njurskada
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni/utmattning		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Skada	

*Prevalensen är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Risken för anorexi är högre när levetiracetam administreras samtidigt med topiramamat. I flera fall av alopeci sågs återhämtning när levetiracetam sattes ut. Benmärgssuppression identifierades i några av fallen av pancytopeni.

Fall med encefalopati inträffade vanligen i början av behandlingen (några dagar till några månader) och var reversibla efter avslutad behandling.

Pediatrik population

Hos patienter i åldern 1 månad till yngre än 4 år har totalt 190 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. Sextio av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. Hos patienter i åldern 4-16 år har totalt 645 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. 233 av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. I båda dessa åldersgrupper är data kompletterade med erfarenhet av levetiracetamanvändning efter marknadsföringen.

Dessutom exponerades 101 spädbarn yngre än 12 månader i en säkerhetsstudie efter marknadsföringen. Inga nya säkerhetsrisker för levetiracetam identifierades för spädbarn yngre än 12 månader med epilepsi.

Levetiracetams biverkningsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper och för alla godkända epilepsi-indikationer. Resultat av säkerheten hos pediatrika patienter i placebokontrollerade studier överensstämde med levetiracetams säkerhetsprofil hos vuxna utom för beteende- och psykiatriska biverkningar som var vanligare hos barn än hos vuxna. Hos barn och ungdomar i åldern 4-16 år rapporterades kräkning (mycket vanlig, 11,2%), agitation (vanlig, 3,4%), humörsvängningar (vanlig, 2,1%), emotionell labilitet (vanlig, 1,7%), aggression (vanlig, 8,2%), onormalt uppförande (vanlig, 5,6%) och letargi (vanlig, 3,9%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen. Hos spädbarn och barn i åldern 1 månad till mindre än 4 år rapporterades irritabilitet (mycket vanlig, 11,7%) och onormal koordination (vanlig, 3,3%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen.

I en dubbelblind, placebokontrollerad pediatrik säkerhetsstudie med "non-inferiority"-design har kognitiva och neuropsykologiska effekter av levetiracetam utvärderats hos barn 4-16 år med partiella anfall. Man kom fram till att levetiracetam inte skilde sig (var "non-inferior") från placebo när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory, Memory Screen Composite i per protokoll-populationen. Resultat relaterade till beteende och känslofunktioner tydde på en försämring hos levetiracetam-behandlade patienter avseende aggressiva beteenden mätt på ett standardiserat och systematiskt sätt genom användning av ett validerat verktyg (CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist). Emellertid upplevde patienter som tog levetiracetam i den uppföljande, öppna, långtidsstudien ingen försämring, i genomsnitt, av sina beteenden eller känslofunktioner; specifikt var mätningar av aggressivt beteende inte sämre än utgångsvärdet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Somnolens, agitation, aggressivitet, medvetandesänkning, andningsdepression och koma observerades vid överdosering med Matever.

Hantering av överdosering

Efter en akut överdosering bör magen tömmas genom magsköljning eller genom induktion av kräkningar. Det finns ingen specifik antidot mot levetiracetam. Behandling av en överdos är symtomatisk och kan inkludera hemodialys. Effektiviteten vid dialysutsöndringen är 60% för levetiracetam och 74% för den primära metaboliten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC kod: N03AX14.

Den aktiva substansen levetiracetam är ett pyrrolidonderivat (S-enantiomer av α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), kemiskt obesläktad till existerande antiepileptiska aktiva substanser.

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för levetiracetam är ännu inte helt klarlagd. *In vitro*- och *in vivo*-experiment tyder på att levetiracetam inte påverkar cellernas basala egenskaper eller normal neurotransmission.

In vitro-studier visar att levetiracetam påverkar intraneuronala Ca²⁺-nivåer genom partiell hämning av Ca²⁺-strömmar av N-typ och genom att reducera frisläppandet av Ca²⁺ från intraneuronala lager. Dessutom upphäver levetiracetam delvis reduktionen av GABA- och glycin-medierade strömmar inducerad av zink och b-karboliner. Vidare har levetiracetam i *in vitro*-studier visats binda till ett specifikt bindningsställe i hjärnvävnad hos gnagare. Detta bindningsställe är det synaptiska vesikelproteinet 2A, som förmodas vara involverat i vesikelfusion och exocytos av neurotransmittorer. Levetiracetam och besläktade analoger visar en rangordning av affinitet för bindning till det synaptiska vesikelproteinet 2A som korrelerar till styrkan av deras anfallsskydd i den audiogena epilepsimodellen hos mus. Detta fynd tyder på att interaktionen mellan levetiracetam och det synaptiska vesikelproteinet 2A verkar bidra till läkemedlets antiepileptiska verkningsmekanism.

Farmakodynamiska effekter

Levetiracetam visar anfallsskydd i ett brett urval av djurmodeller av partiella och primärt generaliserade anfall utan att ha pro-konvulsiv effekt. Den primära metaboliten är inaktiv. Hos människa har en aktivitet i både partiella och generaliserade epileptiska tillstånd (epileptiform urladdning/fotoparoxysmal respons) bekräftat den breda farmakologiska profilen hos levetiracetam.

Klinisk effekt och säkerhet

Tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder med epilepsi:

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg, administrerade som två separata doser, med en behandlingsduration på upp till 18 veckor. I en poolad analys var procentandelen av patienterna som uppnådde en minskning på 50% eller mer från baslinjen av frekvensen av partiella anfall per vecka vid en stadigvarande dos (12/14 veckor) 27,7%, 31,6% respektive 41,3% av patienterna som behandlades med 1000, 2000 respektive 3000 mg levetiracetam och 12,6% av patienterna i placebogrupper.

Pediatrik population

Hos pediatrika patienter (4 till 16 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 14-veckors studie som inkluderade 198 patienter. I studien erhöll patienterna en fast dos av levetiracetam, 60 mg/kg/dag, (administrerad som två doser per dag). 44,6% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogrupper fick en minskning av frekvensen av partiella anfall per vecka med 50% eller mer från baslinjen. Vid fortsatt långtidsbehandling var 11,4% av patienterna anfallsfria under minst 6 månader och 7,2% var anfallsfria under minst 1 år.

Hos pediatrika patienter (1 månad till yngre än 4 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade 116 patienter och med en behandlingsvarighet om 5 dagar. I denna studie erhöll patienterna 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg som dagliga doser av oral lösning baserat på deras ålderstitrerings-schema. En dos om 20 mg/kg/dag som titrerades till 40 mg/kg/dag för spädbarn från 1 månad till yngre än 6 månader och en dos om 25 mg/kg/dag som titrerades till 50 mg/kg/dag för spädbarn och barn från 6 månader till yngre än 4 år användes i denna studie. Den totala dagliga dosen delades upp på 2 administreringar per dag.

Det primära effektmåttet var responsfrekvensen (andelen patienter i % med $\geq 50\%$ minskning från baslinjen i genomsnittlig frekvens av dagliga partiella anfall) utvärderad av en blindad central läsare genom användning av en 48-timmars EEG-video. Effektanalysen bestod av 109 patienter som hade minst 24 timmars EEG-video både vid baslinjen och i utvärderingsperioderna. 43,6% av patienterna behandlade med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogrupper ansågs svara på behandlingen. Resultaten är samstämmiga mellan åldersgrupperna. Under fortsatt långtidsbehandling var 8,6% av patienterna anfallsfria i minst 6 månader och 7,8% i minst ett år. 35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i placebokontrollerade kliniska studier varav endast 13 var <6 månader.

Monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnosticerad epilepsi.

Effekt av levetiracetam som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, ”non-inferiority”-, jämförande studie med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnosticerad epilepsi. Patienterna hade uppvisat oprovocerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag och behandlingsperioden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Sex månaders anfallsfrihet uppnåddes hos 73,0% av patienterna som behandlades med levetiracetam och hos 72,8% av patienterna som behandlades med en depotberedning av karbamazepin; den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var 0,2% (95% konfidensintervall: -7.8 8.2). Mer än hälften av patienterna förblev anfallsfria i 12 månader (56,6% och 58,5% för patienter behandlade med levetiracetam respektive en depotberedning av karbamazepin).

I en studie som avspeglar klinisk praxis visades att annan samtidig antiepileptisk behandling kunde sättas ut för ett begränsat antal patienter som svarat på tilläggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 vuxna patienter).

Tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.

Effekten av levetiracetam fastställdes i en dubbelblind, placebokontrollerad 16 veckors studie hos patienter 12 år eller äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med myokloniska anfall i olika syndrom. Majoriteten av patienterna hade juvenil myoklonisk epilepsi.

I denna studie var dosen levetiracetam 3000 mg/dag, administrerad som två separata doser. 58,3% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 23,3% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av antalet dagar med myokloniska anfall per vecka på minst 50%. Vid fortsatt långtidsbehandling var 28,6% av patienterna fria från myokloniska anfall under minst 6 månader och 21,0% var fria från myokloniska anfall under minst 1 år.

Tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

Effekten av levetiracetam fastställdes i en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade vuxna, ungdomar och ett begränsat antal barn med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall i olika syndrom (juvenil myoklonisk epilepsi, juvenil absensepilepsi, absensepilepsi hos barn eller epilepsi med grand mal-anfall vid uppvaknandet).

I denna studie var doserna av levetiracetam 3000 mg/dag för vuxna och ungdomar respektive 60 mg/kg/dag för barn, administrerade som två separata doser.

72,2% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 45,2% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av PGTC-anfall per vecka på 50% eller mer. Vid fortsatt långtidsbehandling var 47,4% av patienterna fria från tonisk-kloniska anfall under minst 6 månader och 31,5% var fria från tonisk-kloniska anfall under minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levetiracetam är en lättlöslig och permeabel förening. Den farmakokinetiska profilen är linjär med låg intra- och inter-individuell variabilitet. Clearance ändras inte efter upprepad administrering. Det finns inga tecken på någon relevant köns-, ras- eller dygnsvariabilitet. Den farmakokinetiska profilen är jämförbar mellan friska frivilliga försökspersoner och patienter med epilepsi.

På grund av dess totala och linjära absorption kan plasmanivåer förutsägas från den orala dosen av levetiracetam uttryckt som mg/kg kroppsvikt. Därför behövs inte monitorering av plasmanivåer av levetiracetam.

En signifikant korrelation mellan saliv- och plasmakoncentrationer har visats hos vuxna och barn (kvoten av saliv-/plasmakoncentrationer sträckte sig från 1 till 1,7 för formuleringen orala tabletter och 4 timmar efter dosering för formuleringen oral lösning).

Vuxna och ungdomar

Absorption

Levetiracetam absorberas snabbt efter peroral administrering. Peroral absolut biotillgänglighet är nära 100%.

Maximal plasmakoncentration (C_{max}) nås 1,3 timmar efter intag. Steady-state nås efter två dagar vid administrering 2 gånger per dag.

Maximal koncentration (C_{max}) är vanligtvis 31 och 43 $\mu\text{g/ml}$ efter 1 000 mg som engångsdos resp. 1 000 mg två gånger per dag.

Absorptionsgraden är oberoende av dos och ändras inte av föda.

Distribution

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människa.

Varken levetiracetam eller dess primära metabolit är signifikant bundet till plasmaproteiner (<10%).

Levetiracetams distributionsvolym är ca. 0,5 till 0,7 l/kg, ett värde som ligger nära den totala kroppsvattenvolymen.

Metabolism

Levetiracetam metaboliseras i låg omfattning hos människor. Den huvudsakliga metabola vägen (24% av dosen) är en enzymatisk hydrolys av acetamid-gruppen. Produktionen av den primära metaboliten, ucb L057, stöds inte av levercytokrom P₄₅₀ isoformer. Hydrolys av acetamid-gruppen var mätbar i ett stort antal vävnader inklusive blodceller. Metaboliten ucb L057 är farmakologiskt inaktiv.

Två mindre metaboliter identifierades också. En erhöles genom hydroxylering av pyrrolidonringen (1,6% av dosen) och den andra genom öppnandet av pyrrolidonringen (0,9% av dosen). Andra oidentifierade komponenter stod för endast 0,6% av dosen.

Ingen omvandling mellan enantiomerer påvisades *in vivo* för levetiracetam eller dess primära metabolit.

In vitro har levetiracetam och dess primära metabolit visat att de inte hämmar de viktigaste humana cytokrom P₄₅₀ isoformerna i lever (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 1A2), glukuronyl transferas (UGT1A1 och UGT1A6) och epoxidhydroxylas aktiviteter. Vidare påverkar levetiracetam inte *in vitro* glukuronidering av valproatsyra.

I odlade humana hepatocyter hade levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1. Levetiracetam orsakade mild induktion av CYP2B6 och CYP3A4. Data *in vitro* och interaktionsdata *in vivo* för orala preventivmedel, digoxin och warfarin indikerar att ingen signifikant enzyminduktion förväntas *in vivo*. Därför är det inte troligt att Matever interagerar med andra läkemedel eller *vice versa*.

Eliminering

Halveringstiden i plasma hos vuxna var 7 ± 1 timmar och varierade varken med dos, administreringsväg eller upprepad dosering. Den genomsnittliga totala kroppseliminationen var 0,96 ml/min/kg.

Den huvudsakliga utsöndringen var via urin, vilken i genomsnitt stod för 95% av dosen (ca 93% av dosen var utsöndrad inom 48 timmar). Utsöndring via *faeces* stod för endast 0,3% av dosen.

Den kumulativa urinutsöndringen av levetiracetam och dess primära metabolit stod för 66% respektive 24% av dosen under de första 48 timmarna.

Renal utsöndring av levetiracetam och ucb L057 är 0,6 respektive 4,2 ml/min/kg vilket tyder på att levetiracetam utsöndras genom glomerulär filtration med efterföljande tubulär reabsorption och att den primära metaboliten också utsöndras genom aktiv tubulär sekretion tillsammans med glomerulär filtration. Levetiracetams eliminering är korrelerad till kreatininclearance.

Äldre

Hos äldre ökas halveringstiden med ca 40% (10 till 11 timmar). Detta relateras till försämrad njurfunktion hos denna grupp (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Apparent clearance av både levetiracetam och dess primära metabolit är korrelerad till kreatininclearance. Därför rekommenderas justering av den dagliga dosen av Matever med hänsyn till kreatininclearance hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos anuriska vuxna patienter med njursjukdom i slutstadiet var halveringstiden ca 25 timmar under perioder mellan dialys respektive 3,1 timmar under dialys. Den fraktionella elimineringen av levetiracetam var 51% under en typisk 4-timmars dialys.

Nedsatt leverfunktion

Hos personer med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion förekom ingen relevant ändring av clearance av levetiracetam. Hos de flesta försökspersonerna med kraftigt nedsatt leverfunktion reducerades clearance av levetiracetam med mer än 50% beroende på en samtidigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Barn (4 till 12 år)

Efter administrering av en oral engångsdos (20 mg/kg) till barn med epilepsi (6 till 12 år) var levetiracetams halveringstid 6 timmar. Apparent viktjusterad clearance var ca 30% högre än hos vuxna med epilepsi.

Levetiracetam absorberades snabbt efter upprepad administrering av oral dos (20 till 60 mg/kg/dag) till barn med epilepsi (4 till 12 år). Maximal plasmakoncentration observerades 0,5 till 1,0 timme efter dosering. Linjära och dosproportionella ökning observerades för maximala plasmakoncentrationer och area under kurvan. Halveringstiden för eliminering var cirka 5 timmar. Skenbart kropps clearance var 1,1 ml/min/kg.

Spädbarn och barn (1 månad till 4 år)

Efter administrering av singeldos (20 mg/kg) av en 100 mg/ml oral lösning till barn med epilepsi (1 månad till 4 år) absorberades levetiracetam snabbt och maximala plasmakoncentrationer observerades cirka 1 timme efter dosering. De farmakokinetiska resultaten indikerade att halveringstiden var kortare (5,3 timmar) än för vuxna (7,2 timmar) och skenbart clearance var snabbare (1,5 ml/min/kg) än för vuxna (0,96 ml/min/kg).

I den populationsfarmakokinetiska analysen som utfördes på patienter från 1 månad till 16 år visades signifikant korrelation mellan kroppsvikt och skenbart clearance (clearance ökade med ökning i kroppsvikt) respektive skenbar distributionsvolym. Båda parametrarna påverkades också av ålder. Denna effekt var uttalad för de yngre spädbarnen, och minskade med ökande ålder, för att bli försumbar runt 4-årsåldern.

I båda populationsfarmakokinetiska analyserna visades en c:a 20%-ig ökning av skenbart clearance för levetiracetam när det administrerades samtidigt med ett enzyminducerande läkemedel mot epilepsi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ickekliniska data visade ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av farmakologisk säkerhet, genotoxicitet och carcinogen potential.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier men som observerats hos råttor och i mindre utsträckning hos mus vid exponeringsnivåer liknande humana exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var leverförändringar, som indikerar en adapterande respons såsom ökad vikt och centrilobular hypertrofi, fettinfiltration och ökade leverenzymmer i plasma.

Inga oönskade effekter på fertiliteten observerades hos han- eller honråttor vid doser upp till 1 800 mg/kg/dag (6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen [MRHD] på basis av mg/m² eller exponering) hos föräldrar eller F1-generationen.

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-fetal development (EFD) studies) utfördes på råttor vid 400, 1 200 och 3 600 mg/kg/dag. Vid 3 600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 EFD-studierna en liten minskning i fostervikt som förknippades med en marginell ökning i skelettvariation/mindre anomalier. Ingen effekt sågs på embryodödlighet och ingen ökning i incidensen av missbildningar. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3 600 mg/kg/dag för dräktiga honråttor (12 gånger MRHD på mg/m²-basis) och 1 200 mg/kg/dag för foster.

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes på kaniner med doser om 200, 600, 800, 1 200 och 1 800 mg/kg/dag. Dosisnivån 1800 mg/kg/dag medförde en markant maternell toxicitet och en minskning i fostervikt förknippad med en ökning i incidensen av foster med kardiovaskulära anomalier/skelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag för mödrarna och 200 mg/kg/dag för fostren (likvärdigt med MRHD på mg/m²-basis).

En peri- och postnatal utvecklingsstudie utfördes på råttor med levetiracetamdoser om 70, 350 och 1 800 mg/kg/dag. NOAEL var \geq 1 800 mg/kg/dag för F0-honorna och för överlevnad, tillväxt och utveckling av F1-avkomman fram till avvänjning (6 gånger MRHD på mg/m²-basis).

Studier på neonatala och juvenila råttor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i någon av standardmätningarna för utveckling och mognad vid doser upp till 1 800 mg/kg/dag (6-17 gånger MRHD på mg/m²-basis).

Miljöriskbedömning

Användning av Matever i enlighet med produktinformationen resulterar troligen inte i en oacceptabel miljöpåverkan (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna

Kalciumvätefosfatdihydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Krospovidon, typ A
Hydroxipropylcellulosa (L)

Filmdragering

Matever 250 mg filmdragerade tabletter

Dragering (Blå) bestående av:
Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)
Talk
Propylenglykol (E1520)
Indigokarmin (E132)
Para-orange (E110)
Kinolingult (E104)

Matever 500 mg filmdragerade tabletter

Dragering (Gula) bestående av:
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Hypromellos (E464)
Propylenglykol, (E1520)
Kinolingult (E104)
Sorbinsyra (E200)
Sorbitan monooleat (E494)
Titandioxid (E171)
vanilj

Matever 750 mg filmdragerade tabletter

Dragering (Orange) bestående av:
Hypromellos (E464)
Indigokarmin (E132)
Para-orange (E110)
Järnoxid, röd (E172)
Makrogol /PEG 4000
Titandioxid (E171)

Matever 1000 mg filmdragerade tabletter

Dragering (Vita) bestående av:
Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Makrogol /PEG 4000
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Matever 250 mg filmdragerade tabletter

Aluminium/ PVC/PE/PVDC blister placerade i en pappkartong innehållande 20, 30, 50, 60, 100 filmdragerade tabletter och multipelförpackning innehållande 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter.

Matever 500 mg filmdragerade tabletter

Aluminium/ PVC/PE/PVDC blister placerade i en pappkartong innehållande 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 filmdragerade tabletter och multipelförpackning innehållande 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter.

Matever 750 mg filmdragerade tabletter

Aluminium/ PVC/PE/PVDC blister placerade i en pappkartong innehållande 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 filmdragerade tabletter och multipelförpackning innehållande 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter.

Matever 1000 mg filmdragerade tabletter

Aluminium/ PVC/PE/PVDC blister placerade i en pappkartong innehållande 10, 20, 30, 50, 60, 100 filmdragerade tabletter och multipelförpackning innehållande 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Matever 250 mg filmdragerade tabletter

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 filmdragerade tabletter

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 filmdragerade tabletter

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 filmdragerade tabletter

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3 oktober 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 29 juni 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Matever 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

Varje 5 ml-flaska innehåller 500 mg levetiracetam.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje flaska innehåller 3,81 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klart, färglöst koncentrat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Matever är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.

Matever är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från fyra år med epilepsi.
- vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.
- vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

Matever koncentrat är ett alternativ för patienter när oral administrering tillfälligt inte är möjlig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling med Matever kan påbörjas med antingen intravenös eller oral administrering. Övergång till eller från oral till intravenös administrering kan göras direkt utan titrering. Den totala dagliga dosen och administreringsfrekvensen bör bibehållas.

Partiella anfall

Den rekommenderade dosen för monoterapi (från 16 år) och tilläggsbehandling är densamma och i enlighet med vad som anges nedan.

Samtliga indikationer

Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer

Den initiala terapeutiska dosen är 500 mg två gånger dagligen. Denna dos kan insättas från första behandlingsdagen. En lägre initial dos om 250 mg två gånger dagligen kan emellertid ges baserat på läkarens bedömning av behovet av att minska anfall kontra potentiella biverkningar. Denna dos kan ökas till 500 mg två gånger dagligen efter två veckor.

Den dagliga dosen kan ökas upp till 1 500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökning och minskning om 250 mg eller 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka.

Ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg och barn från 4 års ålder

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån vikt, ålder och dos. Se avsnittet *Pediatrisk population* för dosjusteringar utifrån vikt.

Behandlingstid

Det finns ingen erfarenhet av administrering av intravenös levetiracetam under perioder längre än 4 dagar.

Avslutande av behandling

Om levetiracetam-behandlingen måste avbrytas rekommenderas en gradvis utsättning (t ex till vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg: en dosminskning med 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka; till barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg: dosminskningar bör inte överstiga 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka).

Särskilda patientgrupper

Äldre (65 år och äldre)

Dosjustering rekommenderas till äldre patienter med nedsatt njurfunktion (se ”Nedsatt njurfunktion” nedan).

Nedsatt njurfunktion

Den dagliga dosen måste justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion.

För vuxna patienter, se tabellen nedan och justera dosen enligt denna. För att använda denna doseringstabell måste patientens kreatininclearance (CL_{cr}) ml/min uppskattas. CL_{cr} ml/min kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för vuxna och ungdomar som väger 50 kg eller mer genom att använda följande formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140\text{-ålder (år)] \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

Därefter justeras CL_{cr} för kroppens ytarea (BSA; body surface area) enligt följande:

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

Dosjustering för vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

Grupp	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dos och frekvens
Normal	≥ 80	500 till 1 500 mg två gånger per dag
Lätt	50-79	500 till 1 000 mg två gånger per dag

Måttlig	30-49	250 till 750 mg två gånger per dag
Svår	< 30	250 till 500 mg två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys ⁽¹⁾	-	500 till 1 000 mg en gång per dag ⁽²⁾

(1) En startdos om 750 mg rekommenderas första behandlingsdagen med levetiracetam.

(2) Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 250 till 500 mg.

För barn med nedsatt njurfunktion måste levetiracetamdosen justeras efter njurfunktionen eftersom clearance av levetiracetam är beroende av njurfunktionen. Denna rekommendation är baserad på en studie på vuxna patienter med nedsatt njurfunktion.

CL_{cr} ml/min/1,73 m² kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för yngre ungdomar, barn och spädbarn, genom att använda följande formel (Schwartz formel):

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

ks=0,55 hos barn yngre än 13 år och ungdomar (flickor); ks=0,7 hos ungdomar (pojkar).

Dosjustering för barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

Grupp	Kreatinin-clearance (ml/min/1,73m ²)	Dos och frekvens ⁽¹⁾
		Barn från 4 år och ungdomar som väger mindre än 50 kg
Normal	≥ 80	10 till 30 mg/kg (0,10 till 0,30 ml/kg) två gånger per dag
Lätt	50-79	10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) två gånger per dag
Måttlig	30-49	5 till 15 mg/kg (0,05 till 0,15 ml/kg) två gånger per dag
Svår	< 30	5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg) två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys	--	10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) en gång per dag ⁽¹⁾⁽²⁾

(1) 15 mg/kg (0,15 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

(2) Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg).

Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion kan kreatininclearance ge en underskattning av njurinsufficiensen. Därför rekommenderas en 50%:ig reduktion av den dagliga dosen när kreatininclearance är <60 ml/min/1,73 m².

Pediatrik population

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån ålder, vikt och dos.

Monoterapi

Säkerhet och effekt med Matever som monoterapi har inte säkerställts för barn och ungdomar under 16 år.

Data saknas.

Ungdomar (16 och 17 år) som väger 50 kg eller mer med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och nydiagnostiserad epilepsi

Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer.*

Tilläggssterapi för barn 4 till 11 år och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg.

Den initiala terapeutiska dosen är 10 mg/kg två gånger dagligen.

Den dagliga dosen kan ökas upp till 30 mg/kg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjusteringar bör inte överstiga ökning eller minskning med 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka. Lägsta effektiva dos ska användas för samtliga indikationer.

Dosen för barn som väger 50 kg eller mer är densamma som för vuxna för samtliga indikationer.

Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer* beträffande samtliga indikationer.

Dosrekommendationer för barn och ungdomar:

Vikt	Startdos: 10 mg/kg två gånger dagligen	Maxdos: 30 mg/kg två gånger dagligen
15 kg ⁽¹⁾	150 mg två gånger dagligen	450 mg två gånger dagligen
20 kg ⁽¹⁾	200 mg två gånger dagligen	600 mg två gånger dagligen
25 kg	250 mg två gånger dagligen	750 mg två gånger dagligen
Från 50 kg ⁽²⁾	500 mg två gånger dagligen	1500 mg två gånger dagligen

⁽¹⁾ Barn som väger 25 kg eller mindre bör helst starta behandlingen med Matever 100 mg/ml oral lösning.

⁽²⁾ Dos till barn och ungdomar som väger 50 kg eller mer är samma som till vuxna.

Tilläggssterapi för spädbarn och barn yngre än 4 år

Säkerhet och effekt av Matever koncentrat till infusionsvätska, lösning, har inte säkerställts för barn under 4 år.

Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men rekommendation angående dosering kan inte göras.

Administreringssätt

Matever koncentrat ska bara användas för intravenöst bruk och den rekommenderade dosen måste spädas i åtminstone 100 ml kompatibel spädningsvätska och administreras intravenöst som en 15-minuters intravenös infusion (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Administrering av levetiracetam till patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva dosjustering. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas utredning av njurfunktionen före fastställande av dosen (se avsnitt 4.2).

Akut njurskada

Användning av levetiracetam har i mycket sällsynta fall associerats med akut njurskada, med debut efter några dagar till flera månader.

Cytopenier

Sällsynta fall av cytopenier (neutropeni, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni) har förekommit i samband med administrering av levetiracetam, vanligtvis i början av behandlingen. Fullständig blodstatus rekommenderas hos patienter som upplever betydande svaghet, pyrexia, återkommande infektioner eller koagulationsrubbningar (se avsnitt 4.8).

Själv mord

Själv mord, självmordsförsök, suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd.

Därför ska patienter övervakas för tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Onormalt och aggressivt uppförande

Levetiracetam kan orsaka psykotiska symptom och avvikande beteende, inklusive irritabilitet och aggressivitet. Patienter som behandlas med levetiracetam ska övervakas med avseende på utveckling av psykiatriska tecken som tyder på betydande förändringar av sinnesstämning och/eller personlighet. Om sådana beteenden observeras ska anpassning av behandlingen eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas. Om man överväger utsättning, se avsnitt 4.2.

Försämring av anfall

Liksom med andra typer av antiepileptika kan levetiracetam i sällsynta fall förvärra anfallsfrekvensen eller anfallens allvarlighetsgrad. Denna paradoxala effekt har oftast rapporterats inom den första månaden efter initiering av levetiracetam eller ökning av dosen. Effekten har varit reversibel vid utsättande av läkemedlet eller minskning av dosen. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare i händelse av förvärrad epilepsi.

Förlängt QT-intervall på EKG

Förlängt QT-intervall har i sällsynta fall observerats på EKG under övervakningen efter godkännandet för försäljning. Levetiracetam ska användas med försiktighet hos patienter med QTc-intervallförlängning, hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som påverkar QTc-intervall eller hos patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

Pediatrik population

Tillgängliga data på barn tyder inte på någon påverkan på tillväxt och pubertet. Långtidseffekter på inlärning, intelligens, tillväxt, endokrina funktioner, pubertet och förmåga att få barn är fortfarande okända hos barn.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 57,21 mg natrium per maximalt enstaka dos, motsvarande 2,86 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda på vuxna indikerar att levetiracetam inte påverkar andra antiepileptikas serumkoncentrationer (fenytoin, karbamazepin, valproatsyra, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin och primidon) och att dessa antiepileptika inte påverkar levetiracetam farmakokinetik.

Liksom hos vuxna finns inga belägg för kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos pediatrika patienter som fått upp till 60 mg/kg/dag av levetiracetam.

En retrospektiv utvärdering av farmakokinetiska interaktioner hos barn och ungdomar med epilepsi (4 till 17 år) bekräftade att tilläggsbehandling med oralt administrerad levetiracetam inte påverkade serumkoncentrationer vid steady state av samtidigt administrerad karbamazepin och valproat. Data tydde dock på ett 20% högre clearance av levetiracetam hos barn som tar enzyminducerande antiepileptika. Dosjusteringar krävs inte.

Probenecid

Probenecid (500 mg fyra gånger dagligen), ett ämne som blockerar njurarnas tubulära sekretion, har visats hämma renal utsöndring av den primära metaboliten men inte av levetiracetam. Koncentrationen av denna metabolit förblir emellertid låg.

Metotrexat

Samtidig administrering av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska clearance för metotrexat, vilket resulterar i högre/förlängd blodkoncentration av metotrexat till potentiellt toxiska nivåer. Nivåerna av metotrexat och levetiracetam i blod bör övervakas noga hos patienter som behandlas samtidigt med de två läkemedlen.

Perorala preventivmedel och andra farmakokinetiska interaktioner

Levetiracetam 1 000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel (etinyl-estradiol och levonorgestrel); endokrina parametrar (luteiniseringshormon och progesteron) ändrades inte. Levetiracetam 2 000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos digoxin och warfarin; protrombintiden ändrades inte. Samtidig administrering med digoxin, perorala preventivmedel och warfarin påverkade inte levetiracetams farmakokinetik.

Alkohol

Det finns inga data rörande interaktion mellan levetiracetam och alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör få råd från en specialist. Behandling med levetiracetam bör omprövas när en kvinna planerar att bli gravid. Som med alla antiepileptika ska plötslig utsättning av levetiracetam undvikas, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både kvinnan och det ofödda barnet. Monoterapi är om möjligt alltid att föredra eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som används.

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi (över 1 800, där exponeringen skedde under den 1:a trimestern hos över 1 500 av dem), har dokumenterats efter marknads godkännandet och tyder inte på någon ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar. Det finns endast begränsat med data vad gäller neurologisk utveckling hos barn som exponerats för levetiracetam som monoterapi *in utero*. Aktuella epidemiologiska studier (hos ungefär 100 barn) tyder emellertid inte på en ökad risk för neurologiska utvecklingsstörningar eller försenad neurologisk utveckling.

Levetiracetam kan användas under graviditet om det efter noggrant övervägande anses vara kliniskt nödvändigt. I sådana fall rekommenderas den lägsta effektiva dosen.

Fysiologiska förändringar under graviditet kan påverka levetiracetam-koncentrationen. Minskad levetiracetam-koncentration i plasma har observerats under graviditet. Denna minskning är mer uttalad under tredje trimestern (upp till 60% av utgångsvärdet före graviditet). Lämplig klinisk behandling ska säkerställas för gravida kvinnor som behandlas med levetiracetam.

Amning

Levetiracetam utsöndras i human bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning.

Om levetiracetam-behandling är nödvändig under amning, ska nyttan/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

Fertilitet

I djurstudier upptäcktes ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns, eventuell risk för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levetiracetam har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då känsligheten kan variera mellan individer, kan vissa patienter uppleva somnolens eller andra symtom relaterade till centrala nervsystemet, särskilt i början av behandlingen eller efter dosökning. Därför rekommenderas försiktighet hos dessa patienter vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, t ex framförande av fordon eller handhavande av maskinell utrustning. Patienter rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills det är fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var nasofaryngit, somnolens, huvudvärk, utmattning och yrsel. Säkerhetsprofilen nedan baseras på den sammanlagda säkerhetsanalysen av placebokontrollerade kliniska studier avseende alla indikationer, med totalt 3 416 patienter behandlade med levetiracetam. Dessa data är kompletterade med användning av levetiracetam i öppna fortsättningsstudier samt med erfarenhet efter marknadsföring. Levetiracetams säkerhetsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper (vuxna och pediatrika patienter) och för alla godkända epilepsi-indikationer.

Lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats från kliniska studier (vuxna, ungdomar, barn och spädbarn >1 månad) och efter marknadsföring listas i följande tabell efter organklass och frekvens. Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad och deras frekvens är definierad på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA organklass</u>	<u>Frekvens</u>			
	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit			Infektion
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytos
Immunsystemet				Läkemedelsutlöst a utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioödem och anafylaxi)
Metabolism och nutrition		Anorexi	Viktminskning, viktökning	Hyponatremi
Psykiska störningar		Depression, fientlighet/aggression, ångest, insomni,	självordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning,	Självmord, personlighetsstörningar, onormalt

		nervositet/irritabilitet	onormalt uppförande, hallucination, ilska, förvirring, panikattack, emotionell labilitet/humörsvängningar, agitation	tänkande, delirium
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, huvudvärk	Konvulsion, balansrubning, yrsel, letargi, tremor	Amnesi, försämring av minnet, onormal koordination/ataxi, parestesi, störning i uppmärksamheten	Koreoatetos, dyskinesi, hyperkinesi, gångrubning, encefalopati, försämring av anfall, malignt neuroleptikasyndrom*
Ögon			Diplopi, dimsyn	
Öron och balansorgan		Vertigo		
Hjärtat				Förlängt QT intervall på EKG
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta		
Magtarmkanalen		Buksmäta, diarré, dyspepsi, kräkningar, illamående		Pankreatit
Lever och gallvägar			Onormalt leverfunktionstest	Leversvikt, hepatit
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Alopeci, eksem, klåda,	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelsvaghet, myalgi	Rabdomyolys och förhöjt kreatinfosfokinas i blodet*
Njurar och urinvägar				Akut njurskada
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni/utmattning		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Skada	

*Prevalensen är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Risken för anorexi är högre när levetiracetam administreras samtidigt med topiramamat.

I flera fall av alopeci sågs återhämtning när levetiracetam sattes ut.

Benmargssuppression identifierades i några av fallen av pancytopeni.

Fall med encefalopati inträffade vanligen i början av behandlingen (några dagar till några månader) och var reversibla efter avslutad behandling.

Pediatrisk population

Hos patienter i åldern 1 månad till yngre än 4 år har totalt 190 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. Sextio (60) av dessa patienter

behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. Hos patienter i åldern 4-16 år har totalt 645 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. 233 av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. I båda dessa åldersgrupper är data kompletterade med erfarenhet av levetiracetamanvändning efter marknadsföringen.

Dessutom exponerades 101 spädbarn yngre än 12 månader i en säkerhetsstudie efter marknadsföringen. Inga nya säkerhetsrisker för levetiracetam identifierades för spädbarn yngre än 12 månader med epilepsi.

Levetiracetams biverkningsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper och för alla godkända epilepsi-indikationer. Resultat av säkerheten hos pediatrika patienter i placebokontrollerade studier överensstämde med levetiracetams säkerhetsprofil hos vuxna utom för beteende- och psykiatriska biverkningar som var vanligare hos barn än hos vuxna. Hos barn och ungdomar i åldern 4-16 år rapporterades kräkning (mycket vanlig, 11,2%), agitation (vanlig, 3,4%), humörsvängningar (vanlig, 2,1%), emotionell labilitet (vanlig 1,7%), aggression (vanlig, 8,2%), onormalt uppförande (vanlig, 5,6%) och letargi (vanlig, 3,9%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen. Hos spädbarn och barn i åldern 1 månad till mindre än 4 år rapporterades irritabilitet (mycket vanlig, 11,7%) och onormal koordination (vanlig, 3,3%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen.

I en dubbelblind, placebokontrollerad pediatrik säkerhetsstudie med "non-inferiority"-design har kognitiva och neuropsykologiska effekter av levetiracetam utvärderats hos barn 4-16 år med partiella anfall. Man kom fram till att levetiracetam inte skilde sig (var "non-inferior") från placebo när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory, Memory Screen Composite i per protokoll-populationen. Resultat relaterade till beteende och känslfunktioner tydde på en försämring hos levetiracetam-behandlade patienter avseende aggressiva beteenden mätt på ett standardiserat och systematiskt sätt genom användning av ett validerat verktyg (CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist). Emellertid upplevde patienter som tog levetiracetam i den uppföljande, öppna, långtidsstudien ingen försämring, i genomsnitt, av sina beteenden eller känslfunktioner; specifikt var mätningar av aggressivt beteende inte sämre än utgångsvärdet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Somnolens, agitation, aggressivitet, medvetandesänkning, andningsdepression och koma observerades vid överdosering med Matever.

Hantering av överdosering

Det finns ingen specifik antidot mot levetiracetam. Behandling av en överdos är symtomatisk och kan inkludera hemodialys. Effektiviteten vid dialysutsöndringen är 60% för levetiracetam och 74% för den primära metaboliten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC kod: N03AX14.

Den aktiva substansen levetiracetam är ett pyrrolidonderivat (S-enantiomer av α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), kemiskt obeläktad till existerande antiepileptiska aktiva substanser.

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för levetiracetam är ännu inte helt klarlagd. *In vitro*- och *in vivo*-experiment tyder på att levetiracetam inte påverkar cellernas basala egenskaper eller normal neurotransmission.

In vitro-studier visar att levetiracetam påverkar intraneuronala Ca^{2+} -nivåer genom partiell hämning av Ca^{2+} -strömmar av N-typ och genom att reducera frisläppandet av Ca^{2+} från intraneuronala lager. Dessutom upphäver levetiracetam delvis reduktionen av GABA- och glycin-medierade strömmar inducerad av zink och β -karboliner. Vidare har levetiracetam i *in vitro*-studier visats binda till ett specifikt bindningsställe i hjärnvävnad hos gnagare. Detta bindningsställe är det synaptiska vesikelproteinet 2A, som förmodas vara involverat i vesikelfusion och exocytos av neurotransmittorer. Levetiracetam och besläktade analoger visar en rangordning av affinitet för bindning till det synaptiska vesikelproteinet 2A som korrelerar till styrkan av deras anfallsskydd i den audiogena epilepsimodellen hos mus. Detta fynd tyder på att interaktionen mellan levetiracetam och det synaptiska vesikelproteinet 2A verkar bidra till läkemedlets antiepileptiska verkningsmekanism.

Farmakodynamiska effekter

Levetiracetam visar anfallsskydd i ett brett urval av djurmodeller av partiella och primärt generaliserade anfall utan att ha pro-convulsiv effekt. Den primära metaboliten är inaktiv. Hos människa har en aktivitet i både partiella och generaliserade epileptiska tillstånd (epileptiform urladdning/fotoparoxysmal respons) bekräftat den breda farmakologiska profilen hos levetiracetam.

Klinisk effekt och säkerhet

Tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från fyra år med epilepsi:

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1 000 mg, 2 000 mg eller 3 000 mg, administrerade som två separata doser, med en behandlingsduration på upp till 18 veckor. I en poolad analys var procentandelen av patienterna som uppnådde en minskning på 50% eller mer från baslinjen av frekvensen av partiella anfall per vecka vid en stadigvarande dos (12/14 veckor) 27,7%, 31,6% respektive 41,3% av patienterna som behandlades med 1 000, 2 000 respektive 3 000 mg levetiracetam och 12,6% av patienterna i placebogruppen.

Pediatrik population

Hos pediatrika patienter (4 till 16 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 14-veckors studie som inkluderade 198 patienter. I studien erhöll patienterna en fast dos av levetiracetam, 60 mg/kg/dag, (administrerad som två doser per dag). 44,6% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av partiella anfall per vecka med 50% eller mer från baslinjen. Vid fortsatt långtidsbehandling var 11,4% av patienterna anfallsfria under minst 6 månader och 7,2% var anfallsfria under minst 1 år. 35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i placebokontrollerade kliniska studier varav endast 13 var <6 månader.

Monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnosticerad epilepsi.

Effekt av levetiracetam som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, ”non-inferiority”-, jämförande studie med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnosticerad epilepsi. Patienterna hade uppvisat provocerade

partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1 000-3 000 mg/dag och behandlingsperioden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Sex månaders anfallsfrihet uppnåddes hos 73,0% av patienterna som behandlades med levetiracetam och hos 72,8% av patienterna som behandlades med en depotberedning av karbamazepin; den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var 0,2% (95% konfidensintervall: -7.8 8.2). Mer än hälften av patienterna förblev anfallsfria i 12 månader (56,6% och 58,5% för patienter behandlade med levetiracetam respektive en depotberedning av karbamazepin).

I en studie som avspeglar klinisk praxis visades att annan samtidig antiepileptisk behandling kunde sättas ut för ett begränsat antal patienter som svarat på tilläggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 vuxna patienter).

Tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.

Effekten av levetiracetam fastställdes i en dubbelblind, placebokontrollerad 16 veckors studie hos patienter 12 år eller äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med myokloniska anfall i olika syndrom. Majoriteten av patienterna hade juvenil myoklonisk epilepsi.

I denna studie var dosen levetiracetam 3 000 mg/dag, administrerad som två separata doser.

58,3% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 23,3% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av antalet dagar med myokloniska anfall per vecka på minst 50%. Vid fortsatt långtidsbehandling var 28,6% av patienterna fria från myokloniska anfall under minst 6 månader och 21,0% var fria från myokloniska anfall under minst 1 år.

Tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

Effekten av levetiracetam fastställdes i en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade vuxna, ungdomar och ett begränsat antal barn med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall i olika syndrom (juvenil myoklonisk epilepsi, juvenil absensepilepsi, absensepilepsi hos barn eller epilepsi med grand mal-anfall vid uppvaknandet). I denna studie var doserna av levetiracetam 3 000 mg/dag för vuxna och ungdomar respektive 60 mg/kg/dag för barn, administrerade som två separata doser.

72,2% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 45,2% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av PGTC-anfall per vecka på 50% eller mer. Vid fortsatt långtidsbehandling var 47,4% av patienterna fria från tonisk-kloniska anfall under minst 6 månader och 31,5% var fria från tonisk-kloniska anfall under minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska profilen har karakteriserats efter oral administrering. En engångsdos på 1 500 mg levetiracetam löst i 100 ml av en kompatibel spädningsvätska och infunderat intravenöst under 15 minuter är bioekvivalent med 1 500 mg levetiracetam intaget oralt, givet som tre 500 mg tabletter.

Intravenös administrering av doser upp till 4 000 mg lösta i 100 ml 0,9% natriumklorid infunderade under 15 minuter och doser upp till 2 500 mg lösta i 100 ml 0,9% natriumklorid infunderade under 5 minuter utvärderades. Inga problem gällande säkerhet identifierades av farmakokinetik- eller säkerhetsprofilen.

Levetiracetam är en löslig och permeabel förening. Den farmakokinetiska profilen är linjär med låg intra- och inter-individuell variabilitet. Clearance ändras inte efter upprepad administrering.

Levetiracetams tidsberoende farmakokinetikprofil bekräftades också efter intravenös infusion av 1500 mg under 4 dagar med dosering två gånger dagligen.

Det finns inga tecken på någon relevant köns-, ras- eller dygnsvariabilitet. Den farmakokinetiska profilen är jämförbar mellan friska frivilliga försökspersoner och patienter med epilepsi.

Vuxna och ungdomar

Distribution

Maximal plasmakoncentration (C_{max}) observerad hos 17 försökspersoner efter en intravenös engångsdos på 1 500 mg infunderad under 15 minuter var 51 ± 19 µg/ml (aritmetiskt medelvärde ± standardavvikelse).

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människa.

Varken levetiracetam eller dess primära metabolit är signifikant bundet till plasmaproteiner (<10%). Levetiracetams distributionsvolym är ca. 0,5 till 0,7 l/kg, ett värde som ligger nära den totala kroppsvattenvolymen.

Metabolism

Levetiracetam metaboliseras i låg omfattning hos människor. Den huvudsakliga metabola vägen (24% av dosen) är en enzymatisk hydrolys av acetamid-gruppen. Produktionen av den primära metaboliten, ucb L057, stöds inte av lever cytokrom P₄₅₀ isoformer. Hydrolys av acetamid-gruppen var mätbar i ett stort antal vävnader inklusive blodceller. Metaboliten ucb L057 är farmakologiskt inaktiv.

Två mindre metaboliter identifierades också. En erhöles genom hydroxylering av pyrrolidonringen (1,6% av dosen) och den andra genom öppnandet av pyrrolidonringen (0,9% av dosen). Andra oidentifierade komponenter stod för endast 0,6% av dosen.

Ingen omvandling mellan enantiomerer påvisades *in vivo* för levetiracetam eller dess primära metabolit.

In vitro har levetiracetam och dess primära metabolit visat att de inte hämmar de viktigaste humana cytokrom P₄₅₀ isoformerna i lever (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 1A2), glukronyl transferas (UGT1A1 och UGT1A6) och epoxidhydroxylas aktiviteter. Vidare påverkar levetiracetam inte *in vitro* glukuronidering av valproatsyra.

I odlade humana hepatocyter hade levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1. Levetiracetam orsakade mild induktion av CYP2B6 och CYP3A4. Data *in vitro* och interaktionsdata *in vivo* för orala preventivmedel, digoxin och warfarin indikerar att ingen signifikant enzyminduktion förväntas *in vivo*. Därför är det inte troligt att Matever interagerar med andra läkemedel eller *vice versa*.

Eliminering

Halveringstiden i plasma hos vuxna var 7 ± 1 timmar och varierade varken med dos, administreringsväg eller upprepad dosering. Den genomsnittliga totala kroppseliminationen var 0,96 ml/min/kg.

Den huvudsakliga utsöndringen var via urin, vilken i genomsnitt stod för 95% av dosen (ca 93% av dosen var utsöndrad inom 48 timmar). Utsöndring via *faeces* stod för endast 0,3% av dosen.

Den kumulativa urinutsöndringen av levetiracetam och dess primära metabolit stod för 66% respektive 24% av dosen under de första 48 timmarna.

Renal utsöndring av levetiracetam och ucb L057 är 0,6 respektive 4,2 ml/min/kg vilket tyder på att levetiracetam utsöndras genom glomerulär filtration med efterföljande tubulär reabsorption och att den primära metaboliten också utsöndras genom aktiv tubulär sekretion tillsammans med glomerulär filtration. Levetiracetams eliminering är korrelerad till kreatininclearance.

Äldre

Hos äldre ökas halveringstiden med ca 40% (10 till 11 timmar). Detta relateras till försämrad njurfunktion hos denna grupp (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Apparent clearance av både levetiracetam och dess primära metabolit är korrelerad till kreatininclearance. Därför rekommenderas justering av den dagliga dosen av Matever med hänsyn till kreatininclearance hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos anuriska vuxna patienter med njursjukdom i slutstadiet var halveringstiden ca 25 timmar under perioder mellan dialys respektive 3,1 timmar under dialys.

Den fraktionella elimineringen av levetiracetam var 51% under en typisk 4-timmars dialys.

Nedsatt leverfunktion

Hos personer med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion förekom ingen relevant ändring av clearance av levetiracetam. Hos de flesta försökspersonerna med kraftigt nedsatt leverfunktion reducerades clearance av levetiracetam med mer än 50% beroende på en samtidigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Barn (4 till 12 år)

Farmakokinetiken hos barn har inte undersökts efter intravenös administrering. Baserat på levetiracetams farmakokinetiska egenskaper, farmakokinetiken hos vuxna efter intravenös administrering och farmakokinetiken hos barn efter oral administrering förväntas dock exponeringen (AUC) för levetiracetam vara liknande hos barn i åldern 4 till 12 år efter intravenös och oral administrering.

Efter administrering av en engångsdos (20 mg/kg) till barn med epilepsi (6 till 12 år) var levetiracetams halveringstid 6 timmar. Apparent viktjusterad clearance var ca 30% högre än hos vuxna med epilepsi.

Levetiracetam absorberades snabbt efter upprepad administrering av oral dos (20 till 60 mg/kg/dag) till barn med epilepsi (4 till 12 år). Maximal plasmakoncentration observerades 0,5 till 1,0 timme efter dosering. Linjära och dosproportionella ökning observerades för maximala plasmakoncentrationer och area under kurvan. Halveringstiden för eliminering var cirka 5 timmar. Skenbart kropps clearance var 1,1 ml/min/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ickekliniska data visade ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av farmakologisk säkerhet, genotoxicitet och carcinogen potential.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier men som observerats hos råttor och i mindre utsträckning hos mus vid exponeringsnivåer liknande humana exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var leverförändringar, som indikerar en adapterande respons såsom ökad vikt och centrilobular hypertrofi, fettinfiltration och ökade leverenzym i plasma.

Inga oönskade effekter på fertiliteten observerades hos han- eller honråttor vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen [MRHD] på basis av mg/m² eller exponering) hos föräldrar eller F1-generationen.

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-fetal development (EFD) studies) utfördes på råttor vid 400, 1 200 och 3 600 mg/kg/dag. Vid 3 600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 EFD-studierna en liten minskning i fostervikt som förknippades med en marginell ökning i skelettvariation/mindre anomalier. Ingen effekt sågs på embryodödlighet och ingen ökning i incidensen av missbildningar. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3 600 mg/kg/dag för dräktiga honråttor (12 gånger MRHD på mg/m²-basis) och 1 200 mg/kg/dag för foster.

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes på kaniner med doser om 200, 600, 800, 1 200 och 1 800 mg/kg/dag. Dosisnivån 1800 mg/kg/dag medförde en markant maternell toxicitet och en minskning i fostervikt förknippad med en ökning i incidensen av foster med kardiovaskulära anomalier/skelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag för mödrarna och 200 mg/kg/dag för fostren (likvärdigt med MRHD på mg/m²-basis).

En peri-och postnatal utvecklingsstudie utfördes på råttor med levetiracetamdoser om 70, 350 och 1 800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1 800 mg/kg/dag för F0-honorna och för överlevnad, tillväxt och utveckling av F1-avkomman fram till avvänjning (6 gånger MRHD på mg/m²-basis).

Studier på neonatala och juvenila råttor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i någon av standardmätningarna för utveckling och mognad vid doser upp till 1 800 mg/kg/dag (6-17 gånger MRHD på mg/m²-basis).

Miljöriskbedömning

Användning av Matever i enlighet med produktinformationen resulterar troligen inte i en oacceptabel miljöpåverkan (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat
Koncentrerad ättiksyra
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas direkt efter spädning. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid +2 - +8 °C, såvida inte spädningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml injektionsflaskor av glas (typ 1) med brombutyl proppar och förslutna med en avknäppbar kapsyl av aluminium.

Varje kartong innehåller 10 flaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Se tabell 1 för rekommenderad beredning och administrering av Matever koncentrat för att uppnå en total daglig dos på 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg, eller 3 000 mg uppdelat på två doser.

Tabell 1. Beredning och administrering av Matever koncentrat

Dos	Uppdragningsvolym	Volym spädningsvätska	Infusions-tid	Administrerings-frekvens	Total daglig dos
250 mg	2,5 ml (halv 5 ml flaska)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	500 mg/dag
500 mg	5 ml (en 5 ml flaska)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	1 000 mg/dag
1 000 mg	10 ml (två 5 ml flaskor)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	2 000 mg/dag
1 500 mg	15 ml (tre 5 ml flaskor)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	3 000 mg/dag

Detta läkemedel är endast för engångsanvändning, all oanvänd lösning ska kasseras.

Matever koncentrat visades vara fysikaliskt kompatibelt och kemiskt stabilt när det blandades med följande spädningsvätskor under minst 24 timmar och förvarades i PVC-påsar vid kontrollerad rumstemperatur 15-25°C.

Spädningsvätskor:

- Natriumklorid (0,9%) injektionsvätska
- Ringer-laktat injektionsvätska
- Dextros 5% injektionsvätska

Läkemedel med partiklar eller missfärgning ska inte användas.

Allt oanvänt läkemedel ska kasseras enligt lokala riktlinjer.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/711/030

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3 oktober 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 29 juni 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

Filmdragerade tabletter

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan (RMP)**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 20, 30, 50, 60, 100
multipack innehållande 200 (2 x 100) [MED BLUE BOX]

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Matever 250 mg filmdragerade tabletter
levetiracetam

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg levetiracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller para-orange (E110). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

20 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter
Multipack: 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Matever 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Innerförpackning innehållande 100 tabletter för multipack med 200 (2 x 100) tabletter [UTAN BLUE BOX]

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Matever 250 mg filmdragerade tabletter
levetiracetam

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg levetiracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller para-orange (E110). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter. Del av multipack, ska inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/711/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTBSKRIFT

Matever 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS
Aluminium-/ PVC/PE/PVDC -blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Matever 250 mg filmdragerade tabletter
levetiracetam

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120
Multipack innehållande 200 (2 x 100) [MED BLUE BOX]

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Matever 500 mg filmdragerade tabletter
levetiracetam

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg levetiracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter
120 filmdragerade tabletter
Multipack: 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Matever 500 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Innerförpackning innehållande 100 tabletter för multipack med 200 (2 x 100) tabletter [UTAN BLUE BOX]

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Matever 500 mg filmdragerade tabletter
levetiracetam

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg levetiracetam

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter. Del av multipack, ska inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLLFÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/711/014

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Matever 500 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Aluminium-/ PVC/PE/PVDC -blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Matever 500 mg filmdragerade tabletter
levetiracetam

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120
multipack innehållande 200 (2 x 100) [MED BLUE BOX]

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Matever 750 mg filmdragerade tabletter
levetiracetam

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 750 mg levetiracetam

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller para-orange (E110). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

20 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
80 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter
120 filmdragerade tabletter
Multipack: 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Matever 750 mg

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Innerförpackning innehållande 100 tabletter för multipack med 200 (2 x 100) tabletter [UTAN BLUE BOX]

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Matever 750 mg filmdragerade tabletter
levetiracetam

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 750 mg levetiracetam

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller para-orange (E110). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter. Del av multipack, ska inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/711/022

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Matever 750 mg

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Aluminium-/ PVC/PE/PVDC -blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Matever 750 mg filmdragerade tabletter
levetiracetam

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong 10, 20, 30, 50, 60, 100
multipack innehållande 200 (2 x 100) [MED BLUE BOX]

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Matever 1000 mg filmdragerade tabletter
levetiracetam

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 1000 mg levetiracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
50 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter
Multipack: 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Matever 1000 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC

SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Innerförpackning innehållande 100 tabletter för multipack med 200 (2 x 100) tabletter [UTAN BLUE BOX]

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Matever 1000 mg filmdragerade tabletter
levetiracetam

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 1000 mg levetiracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 filmdragerade tabletter. Del av multipack, ska inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/711/029

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Matever 1000 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Aluminium-/ PVC/PE/PVDC -blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Matever 1000 mg filmdragerade tabletter
levetiracetam

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong med 10 injektionsflaskor

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Matever 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
levetiracetam
För vuxna och barn från 4 år.

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 500 mg/5 ml levetiracetam.
Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller koncentrerad ättiksyra, vatten för injektionsvätskor, natriumacetattrihydrat, natriumklorid.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

500 mg/5 ml

10 injektionsflaskor med koncentrat till infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenöst bruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Används omedelbart efter beredning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Inga särskilda förvaringsanvisningar före beredning. Efter spädning infusionsvätskan är stabil i 24 timmar vid 2 °C - 8 °C (i kylskåp).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/711/030

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Matever 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska med 5 ml

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Matever 100 mg/ml sterilt koncentrat
levetiracetam
iv

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP
Används omedelbart efter beredning.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

500 mg/5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Matever 250 mg filmdragerade tabletter
Matever 500 mg filmdragerade tabletter
Matever 750 mg filmdragerade tabletter
Matever 1000 mg filmdragerade tabletter

levetiracetam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Matever är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Matever
3. Hur du använder Matever
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Matever ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Matever är och vad det används för

Levetiracetam är ett läkemedel mot epilepsi (ett läkemedel som används för att behandla epileptiska anfall).

Matever används:

- som ensam behandling hos vuxna och ungdomar från 16 års ålder med nydiagnostiserad epilepsi för att behandla en viss typ av epilepsi. Epilepsi är ett tillstånd där patienterna har upprepade anfall (kramper). Levetiracetam används för den form av epilepsi där anfällen till en början endast påverkar den ena sidan av hjärnan, men kan därefter sprida sig till större områden på båda sidor av hjärnan (partiella anfall med eller utan sekundär generalisering). Din läkare har gett dig levetiracetam för att minska antalet anfall.
- som tillägg till andra läkemedel mot epilepsi för att behandla:
 - partiella anfall med eller utan generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från en månads ålder
 - myokloniska anfall (korta, plötsliga ryckningar i någon muskel eller muskelgrupp) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med juvenil myoklonisk epilepsi
 - primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (större anfall, inklusive medvetandeförlust) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med generaliserad epilepsi av okänt ursprung (den typ av epilepsi som anses vara ärftlig).

2. Vad du behöver veta innan du använder Matever

Ta inte Matever

- om du är allergisk mot levetiracetam, pyrrolidonderivat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Matever

- Om du lider av njurproblem, följ läkarens instruktioner. Han/hon avgör om din dos behöver justeras.
- Om du märker att tillväxten saktar ned eller att puberteten utvecklas på oväntat sätt hos ditt barn, kontakta din läkare.
- Ett litet antal personer som behandlats med läkemedel mot epilepsi som t ex Matever, har också haft tankar på att skada sig själv eller begå självmord. Om du har några symtom på depression och/eller självmordstankar, kontakta din läkare.
- Om du eller någon i din familj har en sjukdomshistoria med oregelbunden hjärtrytm (syns på elektrokardiogram, EKG) eller om du har en sjukdom och/eller får behandling som ökar benägenheten för oregelbunden hjärtrytm eller rubbningar i saltbalansen.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om någon av följande biverkningar blir allvarlig eller varar längre än ett par dagar:

- Onormala tankar, lättretlighet eller ovanligt aggressiva reaktioner, eller om du eller din familj och vänner märker betydande förändringar i ditt humör eller beteende.
- Förvärrad epilepsi
Dina anfall kan i sällsynta fall förvärras eller ske oftare, främst under första månaden efter påbörjad behandling eller ökning av dosen. Uppsök en läkare så snart som möjligt om du upplever något av dessa nya symtom medan du tar Matever.

Barn och ungdomar

- Matever ska inte användas till barn och ungdomar under 16 år som ensam behandling (monoterapi).

Andra läkemedel och Matever

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte makrogol (ett läkemedel som används som laxermedel) en timme före och en timme efter att du har tagit levetiracetam eftersom det kan resultera i att levetiracetam förlorar sin effekt.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Levetiracetam kan användas under graviditet, men endast om läkaren efter noggrant övervägande anser det vara nödvändigt.

Du ska inte avbryta din behandling utan att först diskutera detta med din läkare.

En risk för fosterskador hos ditt ofödda barn kan inte helt uteslutas.

Amning är inte rekommenderat under behandling.

Körförmåga och användning av maskiner

Matever kan försämra din förmåga att köra bil eller hantera verktyg eller maskiner eftersom det kan göra dig sömning. Detta är mer troligt i början av behandlingen eller efter ökning av dosen. Du bör inte köra bil eller använda maskiner förrän det fastställts att din förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

Matever 250 mg, 750 mg tabletter innehåller para-orange (E110)

Färgämnet para-orange (E110) kan ge allergiska reaktioner.

Övriga styrkor av Matever tabletter innehåller inte detta ämne.

Matever 1000 mg tabletter innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Övriga styrkor av Matever tabletter innehåller inte detta ämne.

3. Hur du tar Matever

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ta det antal tabletter din läkare ordinerat.

Matever ska tas två gånger om dagen, en gång på morgonen och en gång på kvällen, vid ungefär samma tid varje dag.

Tilläggsbehandling och ensam behandling (från 16 års ålder)

- **Vuxna (≥ 18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer:**
Rekommenderad dos: Mellan 1 000 mg och 3 000 mg varje dag.
När du börjar ta Matever kommer din läkare att förskriva en **lägre dos** under 2 veckor innan du får den lägsta rekommenderade dagliga dosen.
Exempel: Om din dagliga dos är avsedd att vara 1 000 mg är din minskade startdos 1 tablett á 250 mg på morgonen och 1 tablett á 250 mg på kvällen, varefter dosen gradvis ökas till att nå 1 000 mg dagligen efter 2 veckor.
- **Ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mindre:**
Läkaren kommer att förskriva den bäst lämpade beredningsformen av Matever beroende på vikt och dos.
- **Dos till spädbarn (1 månad till 23 månader) och barn (2 till 11 år) som väger mindre än 50 kg:**
Läkaren kommer att förskriva den bäst lämpade beredningsformen av Matever beroende på ålder, vikt och dos.

Levetiracetam 100 mg/ml oral lösning är en beredningsform som är lämplig för spädbarn och små barn under 6 år och för barn och ungdomar (6-17 år) som väger mindre än 50 kg och när doseringsrekommendationen inte kan uppnås med tabletter.

Administreringsätt

Svälj Matever tabletter med tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas vatten). Du kan ta Matever med eller utan mat. Levetiracetam kan ge en bitter smak i munnen.

Behandlingstid

- Matever används som långtidsbehandling. Du bör fortsätta behandlingen med Matever under så lång tid som din läkare har sagt.
- Upphör inte med behandlingen utan att rådfråga din läkare, eftersom detta kan öka antalet anfall.

Om du har tagit för stor mängd av Matever

Möjliga biverkningar vid överdosering av Matever är sömnhet, upprördhet, aggression, minskad vakenhet, hämning av andningen och koma.

Kontakta din läkare om du tar fler tabletter än vad du borde. Läkaren kommer att besluta om den bästa behandlingen av överdos.

Om du har glömt att ta Matever

Kontakta din läkare om du har missat en eller flera doser.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Matever

Om behandlingen med Matever ska avslutas bör detta ske gradvis för att undvika en ökning av anfällen. Om din läkare beslutar att avsluta din behandling med Matever kommer han/hon att instruera dig om hur behandlingen ska avslutas gradvis.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart med din läkare eller uppsök närmaste akutmottagning om du upplever:

- svaghet, svindelkänsla eller känner dig yr eller har svårigheter att andas eftersom detta kan vara tecken på en allvarlig allergisk (anafylaktisk) reaktion
- svullnad i ansikte, läppar, tunga och svalg (Quinckes ödem)
- influensaliknande symtom och utslag i ansiktet följt av ett utbrett utslag med feber, förhöjda nivåer av leverenzym som ses i blodprover, och en ökning av en typ av vita blodkroppar (eosinofili) och förstörade lymfkörtlar (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS])
- symtom såsom liten urinvolym, trötthet, illamående, kräkningar, förvirring och svullnad i ben, vristar eller fötter, eftersom detta kan vara ett tecken på plötsligt försämrad njurfunktion
- hudutslag som kan bilda blåsor och ser ut som små måltavlor (centrala mörka fläckar omgivna av ett blekare område med en mörk ring runt kanten) (*erythema multiforme*)
- ett omfattande hudutslag med blåsor och flagnande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (*Stevens-Johnsons syndrom*)
- en svårare form av hudutslag som orsakar hudavlossning på mer än 30 % av kroppsytan (*toxisk epidermal nekrolis*)
- tecken på allvarliga mentala förändringar eller om någon i din omgivning upptäcker tecken på förvirring, dåsighet (sömnighet), amnesi (minnesförlust), försämrat minne (glömska), onormalt beteende eller andra neurologiska tecken inklusive ofrivilliga eller okontrollerade rörelser. Dessa kan vara symtom på encefalopati.

De oftast rapporterade biverkningarna är inflammation i näsa och/eller svalg, somnolens (sömnighet), huvudvärk, trötthet och yrsel. I början av behandlingen eller vid dosökning kan biverkningar såsom sömnighet, trötthet och yrsel vara mer vanliga. Dessa biverkningar borde emellertid minska med tiden.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- inflammation i näsa och/eller svalg
- somnolens (sömnighet), huvudvärk

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- anorexi (förlorad aptit)
- depression, fientlighet eller aggression, ångest, sömnlöshet, nervositet eller irritabilitet
- kramper, balansstörningar, yrsel (känsla av instabilitet), dvala (brist på energi och entusiasm), tremor (ofrivilligt skakande)
- vertigo (känsla av rotation)
- hosta
- buksmärta, diarré, dyspepsi (magbesvär), kräkningar, illamående
- utslag
- kraftlöshet/utmattning (trötthet)

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- nedsatt antal blodplättar, nedsatt antal vita blodkroppar
- viktminskning, viktökning
- självmordsförsök, självmordstankar, mentala störningar, onormalt beteende, hallucinationer, ilska, förvirring, panikattack, känslomässig labilitet/humörsvägningar, upprördhet
- amnesi (minnesförlust), försämring av minnet (glömska), onormal koordination/ataxi (försämrad koordination av rörelserna), parestesi (stickningar), störning i uppmärksamheten (nedsatt koncentrationsförmåga)
- diplopi (dubbelseende), dimsyn
- förhöjda/onormala värden på leverfunktionstest
- håravfall, eksem, klåda

- muskelsvaghet, myalgi (muskelsmärta)
- skada

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

- infektion
- nedsatt antal av alla typer av blodkroppar
- allvarliga allergiska reaktioner (DRESS, anafylaktisk reaktion [svår och allvarlig allergisk reaktion], angioödem [svullnad i ansikte, läppar, tunga och svalg])
- låga halter av natrium i blodet
- självmord, personlighetsstörningar (beteendeproblem), onormalt tänkande (långsamt tänkande, oförmåga till koncentration)
- delirium
- encefalopati (se delavsnittet ”Tala omedelbart med din läkare” för en detaljerad beskrivning av symtomen)
- anfällen kan förvärras eller ske oftare
- okontrollerbara muskelspasmer som påverkar huvud, bål, armar och ben, svårigheter att kontrollera rörelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- förändrad hjärtrytm (elektrokardiogram)
- pankreatit
- leversvikt, leverinflammation
- hastigt försämrad njurfunktion
- hudutslag, som kan bilda blåsor och ser ut som små måltavlor (centrala mörka fläckar omgivna av ett blekare område med en mörk ring runt kanten) (*erythema multiforme*), ett omfattande hudutslag med blåsor och flagnande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (*Stevens-Johnsons syndrom*), och en svårare form som orsakar hudavlossning på mer än 30 % av kroppsytan (*toxisk epidermal nekrolys*)
- rabdomyolys (nedbrytning av muskelvävnad) förenat med förhöjt kreatinfosfokinas i blodet. Förekomsten är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter
- haltande gång eller svårigheter att gå
- kombination av feber, muskelstelhet, instabilt blodtryck och instabil puls, förvirring, nedsatt medvetandegrad (kan vara tecken på en störning som kallas malignt neuroleptikasyndrom). Förekomsten är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med icke-japanska patienter.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Matever ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är levetiracetam.
En tablett Matever 250 mg innehåller 250 mg levetiracetam.
En tablett Matever 500 mg innehåller 500 mg levetiracetam.
En tablett Matever 750 mg innehåller 750 mg levetiracetam.
En tablett Matever 1000 mg innehåller 1000 mg levetiracetam.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: kalciumvätefosfatdihydrat, cellulosa, mikrokristallin, krospovidon, typ A, hydroxipropylcellulosa (L)

250 mg:

Film-dragering: hypromellos (E464), titandioxid (E171), talk, propylenglykol (E1520), färgämnen*.

500 mg:

Film-coating: hydroxipropylcellulosa (E463), hypromellos (E464), propylenglykol (E1520), sorbinsyra (E200), sorbitan monooleat (E494), titandioxid (E171), vanilj färgämnen*.

750 mg:

Film-coating: hypromellos (E464), järnoxid, röd (E172), makrogol /PEG 4000, titandioxid (E171) färgämnen*.

1000 mg:

Film-coating: hypromellos (E464), laktosmonohydrat, makrogol /PEG 4000, titandioxid (E171).

* Färgämnena är:

250 mg tablett: indigokarmin (E132), para-orange (E110), kinolingult (E104)

500 mg tablett: kinolingult (E104)

750 mg tablett: indigokarmin (E132), para-orange (E110)

1000 mg tablett: (inga ytterligare färgämnen).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Matever 250 mg: De filmdragerade tablettarna är blåa, avlånga, bikonvexa.

Matever 500mg: De filmdragerade tablettarna är gula, avlånga, bikonvexa.

Matever 750mg: De filmdragerade tablettarna är rosa, avlånga, bikonvexa.

Matever 1000mg: De filmdragerade tablettarna är vita, avlånga, bikonvexa.

Med ogenomsinlig PVC/PE/PVDC-Aluminiumfolieblister i kartonglådor.

Matever tabletter är förpackade i blisterförpackningar som ligger i pappkartonger innehållande:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 och multipack innehållande 200 (2 förpackningar x 100) filmdragerade tabletter.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 och multipack innehållande 200 (2 förpackningar x 100) filmdragerade tabletter.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 och multipack innehållande 200 (2 förpackningar x 100) filmdragerade tabletter.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 och multipack innehållande 200 (2 förpackningar x 100) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion Str.

15351 Pallini, Attiki
Grekland

eller

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti (Estonia)

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Alvogen ehf.
Tel: +354 522 2900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Ailon Pharma Oy
Puh/Tel: +358 407024992

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Bipacksedel: Information till användaren

Matever 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska levetiracetam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information , du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Matever är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Matever
3. Hur du använder Matever
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Matever ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Matever är och vad det används för

Levetiracetam koncentrat är ett läkemedel mot epilepsi (ett läkemedel som används för att behandla epileptiska anfall).

Matever används:

- som ensam behandling hos vuxna och ungdomar från 16 års ålder med nydiagnostiserad epilepsi, för att behandla en viss typ av epilepsi. Epilepsi är ett tillstånd där patienterna har upprepade anfall (kramper). Levetiracetam används för den form av epilepsi där anfällen till en början endast påverkar den ena sidan av hjärnan, men kan därefter sprida sig till större områden på båda sidor av hjärnan (partiella anfall med eller utan sekundär generalisering). Din läkare har gett dig levetiracetam för att minska antalet anfall.
- som tillägg till andra läkemedel mot epilepsi för att behandla:
 - partiella anfall med eller utan generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från 4 års ålder
 - myokloniska anfall (korta, plötsliga ryckningar i någon muskel eller muskelgrupp) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med juvenil myoklonisk epilepsi
 - primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (större anfall, inklusive medvetandeförlust) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med generaliserad epilepsi av okänt ursprung (den typ av epilepsi som anses vara ärftlig).

Matever koncentrat är ett alternativ för patienter när administrering av Matever oralt läkemedel mot epilepsi tillfälligt inte är möjligt.

2. Vad du behöver veta innan du använder Matever

Använd inte Matever

- om du är allergisk mot levetiracetam, pyrrolidonderivat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Matever

- Om du lider av njurproblem, följ läkarens instruktioner. Han/hon avgör om din dos behöver justeras.
- Om du märker att tillväxten saktar ned eller att puberteten utvecklas på oväntat sätt hos ditt barn, kontakta din läkare.
- Ett litet antal personer som behandlats med läkemedel mot epilepsi som t ex Matever, har också haft tankar på att skada sig själv eller begå självmord. Om du har några symtom på depression och/eller självmordstankar, kontakta din läkare.
- Om du eller någon i din familj har en sjukdomshistoria med oregelbunden hjärtrytm (syns på elektrokardiogram, EKG) eller om du har en sjukdom och/eller får behandling som ökar benägenheten för oregelbunden hjärtrytm eller rubbningar i saltbalansen.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om någon av följande biverkningar blir allvarlig eller varar längre än ett par dagar:

- Onormala tankar, lättretlighet eller ovanligt aggressiva reaktioner, eller om du eller din familj och vänner märker betydande förändringar i ditt humör eller beteende.
- Förvärrad epilepsi
Dina anfall kan i sällsynta fall förvärras eller ske oftare, främst under första månaden efter påbörjad behandling eller ökning av dosen. Uppsök en läkare så snart som möjligt om du upplever något av dessa nya symtom medan du tar Matever.

Barn och ungdomar

- Matever ska inte användas till barn och ungdomar under 16 år som ensam behandling (monoterapi).

Andra läkemedel och Matever

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Ta inte makrogol (ett läkemedel som används som laxermedel) en timme före och en timme efter att du har tagit levetiracetam eftersom det kan resultera i att levetiracetam förlorar sin effekt.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Levetiracetam kan användas under graviditet, men endast om läkaren efter noggrant övervägande anser det vara nödvändigt.

Du ska inte avbryta din behandling utan att först diskutera detta med din läkare.

En risk för fosterskador hos ditt ofödda barn kan inte helt uteslutas.

Amning är inte rekommenderat under behandling.

Körförmåga och användning av maskiner

Matever kan försämra din förmåga att köra bil eller hantera verktyg eller maskiner eftersom det kan göra dig sömnig. Detta är mer troligt i början av behandlingen eller efter ökning av dosen. Du bör inte köra bil eller använda maskiner förrän det fastställts att din förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

Matever innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 57,21 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per maximal enstaka dos. Detta motsvarar 2,86 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du använder Matever

En läkare eller sköterska ger dig Matever som en intravenös infusion.

Matever ska ges två gånger om dagen, en gång på morgonen och en gång på kvällen, vid ungefär samma tid varje dag.

Den intravenösa formuleringen är ett alternativ till din orala administrering. Du kan byta från filmdragerade tabletter eller oral lösning till intravenös administrering eller omvänt, direkt utan dosjustering. Din totala dagliga dos och antal doseringstillfällen förblir identiska.

Tilläggsbehandling och ensam behandling (från 16 års ålder)

Vuxna (≥ 18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer:

Rekommenderad dos: Mellan 1 000 mg och 3 000 mg varje dag.

När du börjar ta Matever kommer din läkare att förskriva en **lägre dos** under 2 veckor innan du får den lägsta rekommenderade dagliga dosen.

Dos till barn (4 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg:

Rekommenderad dos: Mellan 20 mg/kg kroppsvikt och 60 mg/kg kroppsvikt varje dag.

Administreringsätt

Matever är för intravenös användning.

Rekommenderad dos måste spädas ut i minst 100 ml kompatibel spädningsvätska och infunderas under 15 minuter.

För läkare och sjuksköterskor finns mer detaljerad instruktion för riktig användning av Matever i avsnitt 6.

Behandlingstid

- Det finns ingen erfarenhet av administrering av intravenöst levetiracetam under en längre period än 4 dagar.

Om du slutar att ta Matever

Om behandlingen med Matever ska avslutas bör detta ske gradvis för att undvika en ökning av anfällen. Om din läkare beslutar att avsluta din behandling med Matever kommer han/hon att instruera dig om hur behandlingen ska avslutas gradvis.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart med din läkare eller uppsök närmaste akutmottagning om du upplever:

- svaghet, svindelkänsla eller känner dig yr eller har svårigheter att andas eftersom detta kan vara tecken på en allvarlig allergisk (anafylaktisk) reaktion
- svullnad i ansikte, läppar, tunga och svalg (Quinckes ödem)
- influensaliknande symtom och utslag i ansiktet följt av ett utbrett utslag med feber, förhöjda nivåer av leverenzymmer som ses i blodprover, och en ökning av en typ av vita blodkroppar (eosinofili) och förstörade lymfkörtlar (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS])
- symtom såsom liten urinvolym, trötthet, illamående, kräkningar, förvirring och svullnad i ben, vrister eller fötter, eftersom detta kan vara ett tecken på plötsligt försämrad njurfunktion
- hudutslag som kan bilda blåsor och ser ut som små måltavlor (centrala mörka fläckar omgivna av ett blekare område med en mörk ring runt kanten) (*erythema multiforme*)
- ett omfattande hudutslag med blåsor och flagnande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (*Stevens-Johnsons syndrom*)
- en svårare form av hudutslag som orsakar hudavlossning på mer än 30% av kroppsytan (*toxisk epidermal nekrolys*)
- tecken på allvarliga mentala förändringar eller om någon i din omgivning upptäcker tecken på förvirring, dåsighet (sömnighet), amnesi (minnesförlust), försämrat minne (glömska), onormalt

beteende eller andra neurologiska tecken inklusive ofrivilliga eller okontrollerade rörelser. Dessa kan vara symtom på encefalopati.

De oftast rapporterade biverkningarna är inflammation i näsa och/eller svalg, somnolens (sömnighet), huvudvärk, trötthet och yrsel. I början av behandlingen eller vid dosökning kan biverkningar såsom sömnighet, trötthet och yrsel vara mer vanliga. Dessa biverkningar borde emellertid minska med tiden.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- inflammation i näsa och/eller svalg
- somnolens (sömnighet), huvudvärk

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- anorexi (förlorad aptit)
- depression, fientlighet eller aggression, ångest, sömnlöshet, nervositet eller irritabilitet
- kramper, balansstörningar, yrsel (känsla av instabilitet), dvala (brist på energi och entusiasm), tremor (ofrivilligt skakande)
- vertigo (känsla av rotation)
- hosta
- buksmärta, diarré, dyspepsi (magbesvär), kräkningar, illamående
- utslag
- kraftlöshet/utmattning (trötthet)

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- nedsatt antal blodplättar, nedsatt antal vita blodkroppar
- viktminskning, viktökning
- självmordsförsök, självmordstankar, mentala störningar, onormalt beteende, hallucinationer, ilska, förvirring, panikattack, känslomässig labilitet/humörsvängningar, upprördhet
- amnesi (minnesförlust), försämring av minnet (glömska), onormal koordination/ataxi (försämrade koordination av rörelserna), parestesi (stickningar), störning i uppmärksamheten (nedsatt koncentrationsförmåga)
- diplopi (dubbelseende), dimsyn
- förhöjda/onormala värden på leverfunktionstest
- håravfall, eksem, klåda
- muskelsvaghet, myalgi (muskelsmärta)
- skada

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer

- infektion
- nedsatt antal av alla typer av blodkroppar
- allvarliga allergiska reaktioner (DRESS, anafylaktisk reaktion [svår och allvarlig allergisk reaktion], angioödem [svullnad i ansikte, läppar, tunga och svalg])
- låga halter av natrium i blodet
- självmord, personlighetsstörningar (beteendeproblem), onormalt tänkande (långsamt tänkande, oförmåga till koncentration)
- delirium
- encefalopati (se delavsnittet "Tala omedelbart med din läkare" för en detaljerad beskrivning av symtomen)
- anfällen kan förvärras eller ske oftare
- okontrollerbara muskelspasmer som påverkar huvud, bål, armar och ben, svårigheter att kontrollera rörelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- förändrad hjärtrytm (elektrokardiogram)
- pankreatit
- leversvikt, leverinflammation
- hastigt försämrade njurfunktion

- hudutslag, som kan bilda blåsor och ser ut som små måltavlor (centrala mörka fläckar omgivna av ett blekare område med en mörk ring runt kanten) (*erythema multiforme*), ett omfattande hudutslag med blåsor och flagnande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (*Stevens-Johnsons syndrom*), och en svårare form som orsakar hudavlossning på mer än 30 % av kroppsytan (*toxisk epidermal nekrolys*)
- rabdomyolys (nedbrytning av muskelvävnad) förenat med förhöjt kreatinfosfokinas i blodet. Förekomsten är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter
- haltande gång eller svårigheter att gå
- kombination av feber, muskelstelhet, instabilt blodtryck och instabil puls, förvirring, nedsatt medvetandegrad (kan vara tecken på en störning som kallas malignt neuroleptikasyndrom). Förekomsten är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med icke-japanska patienter.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Matever ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är levetiracetam. Varje ml lösning till infusionsvätska innehåller 100 mg levetiracetam.

Övriga innehållsämnen är: natriumacetattrihydrat, koncentrerad ättiksyra, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Matever koncentrat till infusionsvätska (Matever koncentrat) är en klar, färglös, steril vätska.

Matever koncentrat i 5 ml:s injektionsflaska är förpackat i pappkartonger om 10 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

България

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti (Estonia)

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Magyarország

Onkogen Kft.
Tel.: +36 70 310 1163

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh/Tel: +358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för läkare och sjuksköterskor:

Bruksanvisning för rätt användning av Matever finns i avsnitt 3.

En injektionsflaska Matever koncentrat innehåller 500 mg levetiracetam (5 ml koncentrat på 100 mg/ml). Se tabell 1 för rekommenderad beredning och administrering av Matever koncentrat för att uppnå en total daglig dos på 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, eller 3000 mg uppdelat på två doser.

Tabell 1. Beredning och administrering av Matever koncentrat

Dos	Uppdragningsvolym	Volym spädningsvätska	Infusionstid	Administreringsfrekvens	Total daglig dos
250 mg	2,5 ml (halv 5 ml flaska)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	500 mg/dag
500 mg	5 ml (en 5 ml flaska)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	1 000 mg/dag
1 000 mg	10 ml (två 5 ml flaskor)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	2 000 mg/dag
1 500 mg	15 ml (tre 5 ml flaskor)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	3 000 mg/dag

Detta läkemedel är endast för engångsanvändning, all oanvänd lösning ska kasseras.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart efter spädning. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och -betingelser före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

Matever koncentrat visades vara fysikaliskt kompatibelt och kemiskt stabilt när det blandades med följande spädningsvätskor under minst 24 timmar och förvarades i PVC-påsar vid kontrollerad rumstemperatur 15-25 °C.

Spädningsvätskor:

- Natriumklorid (0,9%) injektionsvätska
- Ringer-laktat injektionsvätska
- Dextros 5% injektionsvätska