

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Matever 500 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Matever 750 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Matever 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

### Matever 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levetirasetaamia.

### Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,0025 mg paraoranssia (E110).

### Matever 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levetirasetaamia.

### Matever 750 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 750 mg levetirasetaamia.

### Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,08 mg paraoranssia (E110).

### Matever 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg levetirasetaamia.

### Apuaineet joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3,8 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kalvopäällysteinen tabletti.

### Matever 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Sininen, soikean muotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.

### Matever 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, soikean muotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.

### Matever 750 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, soikean muotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.

## Matever 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, soikean muotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.

### **4. KLIINISET TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

Matever on tarkoitettu ainoaksi epilepsialäkkeeksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Matever on tarkoitettu lisäläkkeeksi

- epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille, ja imeväisikäisille 1 kuukauden iästä lähtien.
- nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.
- idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien tooniskloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

#### **4.2 Annostus ja antotapa**

##### Annostus

###### *Paikallisalkuiset kohtaukset*

Suosittelun annostus ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille) ja lisäläkkeenä on sama, kuten jäljempänä esitetään.

###### *Kaikki käyttöaiheet*

*Aikuiset ( $\geq 18$ -vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret ( $\geq 50$  kg)*

Aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkityksen voi aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien. Aloitusannos voi kuitenkin olla pienempi 250 mg kaksi kertaa päivässä, jos lääkäri katsoo sen aiheelliseksi arvioituaan kohtausten vähenemistä mahdollisiin haittavaikutuksiin nähden. Annos voidaan kahden viikon jälkeen nostaa 500 mg:aan kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 1500 mg kaksi kertaa päivässä. Annosta voidaan muuttaa lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 250 mg tai 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein.

*12–17-vuotiaat nuoret ( $< 50$  kg) ja vähintään 1 kuukauden ikäiset lapset*

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen painonsa, ikänsä ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus. Katso painoon perustuvat annostusohjeet kohdasta *Pediatriset potilaat*.

##### Hoidon lopettaminen

Jos levetirasetamihoito on lopetettava, lääkitystä on suositeltavaa vähentää asteittain (esim. yli 50 kg:n painoisilla aikuisilla ja nuorilla vähentämällä 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein; yli 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä, alle 50 kg:n painoisilla lapsilla ja nuorilla annosta ei saa laskea enempää kuin 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein; alle 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä annosta ei saa laskea enempää kuin 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein).

## Erityispotilasryhmät

### *Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)*

Iäkkäiden potilaiden annos suositellaan määritettäväksi munuaisten toimintakyvyn perusteella (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaisten toiminnan mukaan.

Aikuisille potilaille annos säädetään seuraavan taulukon mukaisesti. Annostaulukkoa varten tarvitaan arvio potilaan kreatiniinipuhdistumasta (CL<sub>cr</sub>) ml/min. Aikuisten ja vähintään 50 kg:n painoisten nuorten CL<sub>cr</sub> voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiniini (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ jos kyseessä on nainen})$$

Kreatiniinipuhdistuma suhteutetaan tämän jälkeen kehon pinta-alaan (BSA = body surface area) seuraavasti:

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

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa aikuisilla ja yli 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Annos ja antotiheys
Normaali	≥80	500–1500 mg kahdesti päivässä
Lievä	50–79	500–1000 mg kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	250–750 mg kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	250–500 mg kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilas <sup>(1)</sup>	-	500–1000 mg kerran päivässä <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> 750 mg levetirasetaamia on suositeltava aloitusannos ensimmäisenä hoitopäivänä.

<sup>(2)</sup> Dialyysin jälkeen suositellaan 250–500 mg:n lisäannosta.

Lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, levetirasetaamin annos täytyy määrittää munuaisten toiminnan mukaisesti, sillä levetirasetaamin puhdistuma riippuu munuaisten toiminnasta. Suositus perustuu tutkimukseen aikuisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Nuorten, lasten ja imeväisikäisten CL<sub>cr</sub> (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin laskukaava):

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

ks = 0,45 täysiaikaisina syntyneistä vauvoista 1 vuoden ikään; ks = 0,55 alle 13-vuotiaat lapset ja nuoret tytöt; ks = 0,7 nuoret pojat

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa imeväisillä, lapsilla ja alle 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniini- puhdistuma (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Annos ja antotiheys <sup>(1)</sup>	
		1–6 kuukauden ikäiset imeväiset	6–23 kuukauden ikäiset imeväiset, alle 50 kg:n painoiset lapset ja nuoret
Normaali	≥ 80	7–21 mg/kg (0,07– 0,21 ml/kg) kahdesti päivässä	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) kahdesti päivässä
Lievä	50–79	7–14 mg/kg (0,07– 0,14 ml/kg) kahdesti päivässä	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	3,5–10,5 mg/kg (0,035– 0,105 ml/kg) kahdesti päivässä	5–15 mg/kg (0,05– 0,15 ml/kg) kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	3,5–7 mg/kg (0,035– 0,07 ml/kg) kahdesti päivässä	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilas	--	7–14 mg/kg (0,07– 0,14 ml/kg) kerran päivässä <sup>(2)(4)</sup>	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kerran päivässä <sup>(3)(5)</sup>

<sup>(1)</sup> Levetirasetaami-oraaliliuosta tulee käyttää alle 250 mg:n annoksiin; annoksiin, jotka eivät ole 250 mg:n kerrannaisia (annossuositus ei ole saavutettavissa ottamalla useampia tabletteja); ja potilaille, jotka eivät voi niellä tabletteja.

<sup>(2)</sup> Kyllästysannosta 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.

<sup>(3)</sup> Kyllästysannosta 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.

<sup>(4)</sup> Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kreatiniinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnan asteesta. Tämän vuoksi suositellaan päivittaisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### *Pediatriset potilaat*

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen ikänsä, painonsa ja annoksensa perusteella sopivin lääkekuoto, pakkauskoko ja vahvuus.

Tablettimuoto ei sovi imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille. Tälle ikäryhmälle suositellaan käytettäväksi oraaliliuosta. Lisäksi saatavilla olevien tablettien vahvuudet eivät sovi aloitusannokseksi lapsille, joiden paino on vähemmän kuin 25 kg:aa, jotka eivät voi niellä tabletteja tai annos on pienempi kuin 250 mg:aa. Kaikissa näissä tapauksissa tulee käyttää oraaliliuosta.

### *Ainoana lääkkeenä*

Mateverin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten hoidossa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

*16–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg), joilla on paikallisalkuisia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä) kohtauksia ja äskettäin diagnosoitu epilepsia.*

*Katso edellä kohta Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).*

*Lisälääkkeenä 6–23 kuukauden ikäisille imeväisille, 2–11-vuotiaille lapsille ja 12–17-vuotiaille nuorille (< 50 kg)*

Oraaliliuos on suositeltavin lääke muoto imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille.

6-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille tulee käyttää oraaliliuosta alle 250 mg:n annoksiin; annoksiin, jotka eivät ole 250 mg:n kerrannaisia (annossuositus ei ole saavutettavissa ottamalla useampia tabletteja); ja potilaille, jotka eivät voi niellä tabletteja.

Kaikkiin käyttöaiheisiin tulee käyttää matalinta tehokasta annosta. Aloitusannos on 25 kg:n painoiselle lapselle tai nuorelle 250 mg kahdesti päivässä ja enimmäisannos 750 mg kahdesti päivässä.

Kaikissa käyttöaiheissa annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille. Katso tiedot kaikista käyttöaiheista edellä kohdasta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)*

*Liitännäishoito 1–6 kuukauden ikäisille imeväisille*

Imeväisikäisten hoitoon käytettävä lääke muoto on oraaliliuos.

#### Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta, nielläään riittävän nestemäärän kanssa joko aterian yhteydessä tai ilman. Suun kautta tapahtuvassa annostelussa levetirasetaamin kitkerä maku voi tuntua. Vuorokausiannos jaetaan kahteen yhtä suureen kerta-annokseen, kerta-annos otetaan kaksi kertaa päivässä.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä saattaa edellyttää annoksen pienentämistä. Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan munuaisten toimintakyvyn arviointia ennen annoksen valintaa (ks. kohta 4.2).

##### Akuutti munuaisvaurio

Levetirasetaamin käyttöön on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio, jonka ilmenemisajankohta on vaihdellut muutamasta päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisesta.

##### Verisolumäärät

Levetirasetaamin annon yhteydessä, yleensä hoidon alussa, on joissakin harvinaisissa tapauksissa kuvattu verisolumäärien pienenemistä (neutropeniaa, agranulosytoosia, leukopeniaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa). Täydellinen verenkuvasta tulisi määrittää, jos potilaalla ilmenee huomattavaa heikkoutta, kuumeita, uusiutuvia infektioita tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.8).

##### Itsemurha

Epilepsialääkkeiden (myös levetirasetaamin) käyttäjillä on raportoitu itsemurhia, itsemurhayrityksiä, itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismeja ei tunneta.

Potilaita tulee seurata masennuksen ja/tai itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli masennusta ja/tai itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

#### Poikkeava ja aggressiivinen käyttäytyminen

Levetirasetami voi aiheuttaa psykoottisia oireita ja poikkeavaa käyttäytymistä, kuten ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta. Levetirasetamihoitoa saavia potilaita on seurattava merkittäviin mielialan ja/tai persoonallisuuden muutoksiin viittaavien psykiatristen oireiden varalta. Jos tällaista käyttäytymistä havaitaan, on harkittava hoidon mukauttamista tai asteittaista lopettamista. Jos harkitaan hoidon lopettamista, ks. kohta 4.2.

#### Kohtausten paheneminen

Levetirasetami voi muiden epilepsialääkkeiden tavoin harvinaisissa tapauksissa lisätä kouristusten määrää tai niiden vaikeusastetta. Tätä paradoksaalista vaikutusta on raportoitu lähinnä ensimmäisen kuukauden kuluessa levetirasetamin aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta, ja se korjautuu lääkkeen lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos epilepsia pahenee.

Tehon puutteesta tai kohtausten pahenemisesta on raportoitu esimerkiksi potilailla, joiden epilepsiaan liittyy jänniteherkän natriumkanavan alfa-alayksikön 8 (SCN8A) mutaatioita.

#### Sydänsähkökäyrässä todettava QT-ajan pidentyminen

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu harvinaisina tapauksina sydänsähkökäyrässä (EKG) todettavaa QT-ajan pidentymistä. Jos potilaalla on pidentynyt QTc-aika, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä tai jos potilaalla on ennestään oleellinen sydänsairaus tai elektrolyyttihäiriöitä, levetirasetamin käytössä on oltava varovainen.

#### Pediatriset potilaat

Tablettimuotoinen valmiste ei sovi imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille.

Saatavilla olevan tiedon perusteella vaikutuksia kasvuun ja puberteettiin lapsilla ei ole. Pitkäaikaiset vaikutukset lasten oppimiseen, älykkyyteen, kasvuun, umpieritykseen, puberteettiin ja lisääntymiskykyyn eivät kuitenkaan ole selvillä.

#### Apuaineet

Matever 250 mg, 750 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät väriainetta E110, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Matever 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Epilepsialääkkeet

Kliinisten tutkimusten tulokset aikuisilla osoittavat, että levetirasetami ei vaikuta seuraavien epilepsialääkkeiden pitoisuuksiin seerumissa: fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetamin farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei havaittu lapsipotilailla, joille annettiin levetirasetamia jopa 60 mg/kg/vrk ja tämä tulos vastaa havaintoja aikuisilla.

Retrospektiivinen arvio farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista 4–17-vuotiailla epilepsiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla vahvisti, että suun kautta annetun levetirasetamin käyttö lisälääkityksenä ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen karbamatsepiinin ja valproaatin vakaan tilan

pitoisuuksiin seerumissa. Kuitenkin entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä käyttävillä lapsilla levetirasetaamin puhdistuma kasvaa 20 %:lla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

### Probenesidi

Probenesidin (aine, joka estää erityistä munuaistiehyistä) on osoitettu annoksella 500 mg neljästi päivässä pienentävän päämetaboliitin, mutta ei levetirasetaamin, munuaispuhdistumaa. Metaboliitin pitoisuudet jäävät kuitenkin pieniksi.

### Metotreksaatti

Levetirasetaamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä suurenee tai metotreksaatti säilyy veressä tavallista pitempään ja voi aiheuttaa toksisuutta. Veren metotreksaatti- ja levetirasetaamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaista hoitoa näillä kahdella lääkeaineella.

### Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja muut farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Levetirasetaami (1000 mg päivässä) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeeli) farmakokinetiikkaan, eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni). Levetirasetaami (2000 mg päivässä) ei vaikuttanut digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan, protrombiiniajat pysyivät muuttumattomina. Yhteiskäyttö digoksiinin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja varfariinin kanssa ei vaikuttanut levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

### Laksatiivit

Alentuneesta levetirasetaamin tehosta on yksittäisiä raportteja, kun osmoottista laksatiivia, makrogolia, on annettu samanaikaisesti suun kautta otetun levetirasetaamin kanssa. Siksi makrogolia ei pidä ottaa suun kautta tuntia ennen levetirasetaamin ottoa tai tuntia sen jälkeen.

### Ruoka ja alkoholi

Ruoka ei vaikuta levetirasetaamista imeytyvään määrään, mutta imeytymisnopeus hidastuu hieman. Tietoja levetirasetaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa asiantuntijan neuvontaa. Levetirasetaamihoitoa on arvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Kaikkien epilepsialääkkeiden tavoin myös levetirasetaamin äkillistä keskeyttämistä on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa läpilyöntikohtauksia (*breakthrough*), joilla voi puolestaan olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Monoterapiaa on suosittava aina kuin mahdollista, koska hoitoon useilla epilepsialääkkeillä voi käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen liittyä monoterapiaan verrattuna korkeampi synnynnäisten epämuodostumien riski.

### Raskaus

Huomattava määrä markkinoille tulon jälkeistä tietoa raskaana olevista naisista, jotka altistuivat levetirasetaamimonoterapialle (yli 1800, joista yli 1500 altistui raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana), ei viittaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. Levetirasetaamimonoterapialle kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä on saatavilla vain vähän tietoa. Nykyiset epidemiologiset tutkimukset (noin 100 lapsella) eivät kuitenkaan viittaa neurologisen kehityksen häiriöiden tai viivästymisen riskin lisääntymiseen.

Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana, jos sitä huolellisen arvioinnin jälkeen pidetään kliinisesti tarpeellisena. Tällaisessa tapauksessa suositellaan pienintä tehokasta annosta.

Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa levetirasetaaminpitoisuuteen.

Levetirasetaamipitoisuuden pienenemistä plasmassa on havaittu raskauden aikana. Pieneneminen on



voimakkaampaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (enimmillään 60 % pitoisuudesta ennen raskautta). Levetirasetaamia saavien raskaana olevien naisten asianmukainen hoito tulee taata.

### Imetys

Levetirasetaami erittyy äidinmaitoon, joten imettämistä ei suositella. Mikäli imetyksen aikana tarvitaan levetirasetaamihoitoa, tulisi hoidon hyödyt ja riskit punnita rintaruokinnan tärkeys huomioiden.

### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kliinisiä tietoja ei ole, joten mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Levetirasetaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee, jotkut potilaat saattavat olla etenkin hoidon alussa tai annosta suurennettaessa uneliaita tai kokea muita keskushermostoon liittyviä oireita. Tämän vuoksi näille potilaille suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, esim. autolla ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Potilaita kehoitetaan välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että heidän kykynsä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuustietojen yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja heitehuimaus. Seuraava haittavaikutusprofiili perustuu yhdistettyihin tutkimustuloksiin lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, jotka kattoivat valmisteen kaikki käyttöaiheet. Yhteensä 3416 potilasta sai levetirasetaamihoitoa. Näitä tietoja on täydennetty levetirasetaamihoitoa koskevilla tuloksilla vastaavista avoimista jatkotutkimuksista sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisillä kokemuksilla. Levetirasetaamin turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa ikäryhmissä (aikuis- ja lapsipotilailla) sekä kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa.

### Haittavaikutustaulukko

Kliinisistä tutkimuksista (aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä) ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta kertyneet tiedot haittavaikutuksista on lueteltu ohessa kohde-elimien ja haittavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä, ja niiden yleisyys on ilmaistu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ).

<u>Elinjärjestelmä (MedDRA)</u>	<u>Yleisyysluokka</u>				<u>Hyvin harvinaiset</u>
	<u>Hyvin yleiset</u>	<u>Yleiset</u>	<u>Melko harvinaiset</u>	<u>Harvinaiset</u>	
<u>Infektiot</u>	Nenänielun tulehdus			Infektio	
<u>Veri ja imukudos</u>			Trombosytopenia, leukopenia	Pansytopenia, neutropenia, a granulocytoosi	
<u>Immuunijärjestelmä</u>				Lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS), yliherkkyys	

				(myös angioedeema ja anafylaksia)	
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		Syömishäiriö	Painonlasku, painonnousu	Hyponatremia	
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Masennus, vihamielisyys/ aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ ärtyneisyys	Itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha vihan tunne, seka vuustila, paniikkikohtaus, affektiivisuus/ mielialan vaihtelut, agitaatio	Itsemurha, persoonallisuus häiriö, poikkeavat ajatukset, delirium	Pakko-oireinen häiriö**
<u>Hermosto</u>	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuuden häiriintyminen	Koreoatetoosi, dyskinesia, hyperkinesia, kävelyn häiriö, enkefalopatia, kohtausten paheneminen, pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä*	
<u>Silmät</u>			Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>		Kiertohuimaus			
<u>Sydän</u>				Sydänsähkökäyrässä todettava pidentynyt QT-aika	
<u>Hengityselimet, rinta-kehä ja välikarsina</u>		Yskä			
<u>Ruoansulatus-elimistö</u>		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi		Haimatulehdus	
<u>Maksa ja sappi</u>			Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus	
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>		Ihottuma	Hiustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme	
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>			Lihashyökkös, lihaskipu	Rabdomyolyyysi ja veren kreatiiniini-	

				pitoisuuden suureneminen*	
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>				Akuutti munuaিস্বাৱীৱ	
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>		Voimattomuus/väsymys			
<u>Vammat ja myrkytykset</u>			Vamma		

\* Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

\*\* Hyvin harvinaisissa tapauksissa pakko-oireinen häiriö (OCD) on kehittynyt potilaille, joilla on ollut anamneesissa pakko-oireinen häiriö tai muita psyykkisiä häiriöitä. Näitä tapauksia on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.

### Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Syömishäiriön riski on suurempi, kun levetirasetaamia annetaan yhdessä topiramatiin kanssa. Useissa alopesiatapauksissa hiukset kasvoivat takaisin, kun levetirasetaamin käyttö keskeytettiin. Joissakin pansytopeniapauksissa todettiin luuydinloma.

Enkefalopatiapauksia ilmeni yleensä hoidon alussa (muutamasta päivästä joihinkin kuukausiin hoidon aloittamisesta), ja ne hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

### Pediatriset potilaat

Levetirasetaamihoitoa on annettu sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä 190:lle 1 kk–4-vuotiaalle lapsipotilaalle. Näistä potilaista kuusikymmentä sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Ikäryhmässä 4–16 vuotta levetirasetaamihoitoa on saanut yhteensä 645 lapsipotilasta sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa. Näistä potilaista 233 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Markkinoilletulon jälkeen saadut kokemukset levetirasetaamin käytöstä täydentävät näiden molempien pediatristen ikäryhmien tutkimustuloksia.

Lisäksi valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeen on tehty tutkimus, jossa levetirasetaamille altistettiin 101 alle 1-vuotiasta imeväistä. Levetirasetaamilla ei tunnistettu mitään uusia turvallisuusseikkoja epilepsiaa sairastaneilla alle 1-vuotiailla imeväisillä.

Levetirasetaamin haittavaikutusprofiili on yleensä samankaltainen kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Lapsipotilaita koskeneet turvallisuustulokset lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista olivat yhdenmukaiset aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa lukuun ottamatta käyttäytymiseen ja psyykeen kohdistuneita haittavaikutuksia, jotka olivat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla. 4–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia useammin oksentelua (hyvin yleinen, 11,2 %), agitaatiota (yleinen, 3,4 %), mielialanvaihteluja (yleinen, 2,1 %), affektilabiiliutta (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %). Pikkulapsilla ja lapsilla ikäryhmässä 1 kk–4 v raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Lapsipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa valmisteen yhdenvertaisuus (non-inferiority), arvioitiin levetirasetaamin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla. Siinä todettiin, että levetirasetaami ei eronnut lumelääkkeestä lähtöryhmissä pysyneiden Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn liittyvät tulokset osoittivat aggressiivisen käyttäytymisen pahentuneen levetirasetaamihoitoa saaneilla potilailla, mikä mitattiin standardoidusti

ja systemaattisesti validoitua menetelmää (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) käyttäen. Levetirasetaamihoitoa avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa saaneilla potilailla ei kuitenkaan keskimääräisesti esiintynyt käytöksellisen ja emotionaalisen toimintakyvyn pahenemista, etenkin heidän aggressiivista käyttäytymistä osoittavat mittarinsa eivät olleet huonontuneet lähtötilanteeseen nähden.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty haittatasapainonjatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

#### Oireet

Mateverin yliannoksilla on ilmaantunut uneliaisuutta, kiihtymystä, vihamielisyyttä, tajunnantason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

#### Yliannostuksen hoito

Akuuteissa yliannostustapauksissa voidaan mahalaukku tyhjentää mahahuuhtelulla tai oksennuttamalla. Levetirasetaamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysin hyötyosuus on 60 % levetirasetaamille ja 74 % päämetaboliitille.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX14.

Vaikuttava aine, levetirasetaami, on pyrrolidoni johdos ( $\alpha$ -etyyli-2-okso-1-pyrrolidiini asetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille tunnetuille antiepileptisille vaikuttaville lääkeaineille.

#### Vaikutusmekanismi

Levetirasetaamin vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkalleen selvitetty. *In vitro* ja *in vivo* tehdyt kokeet viittaavat siihen, että levetirasetaami ei vaikuta solun perusominaisuuksiin eikä normaaliin neurotransmissioon.

*In vitro* tehdyt kokeet osoittavat, että levetirasetaami vaikuttaa neuronien  $Ca^{2+}$ -ionikonsentraatioon estämällä osittain N-tyypin  $Ca^{2+}$ -virtausta ja vähentämällä  $Ca^{2+}$ -ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoaa osittain sinkin ja  $\beta$ -karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyrksijän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetaamilla ja samantyyppisillä analogeilla on todettu saman luokan affiniteetti sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A, mikä korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetaamin ja rakkulaproteiinin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessä vaikutuksessa.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Levetirasetami estää useissa eläinmalleissa paikallisalkuisia ja primaaristi yleistyviä kohtauksia, mutta sillä ei ole kouristuksia edistävää vaikutusta. Päämetaboliitti on inaktiivinen. Ihmisellä tehokkuus sekä paikallisalkuisissa että yleistyvissä epileptisissä tiloissa (epilepsian kaltaiset purkaukset / vilkkuvalon aiheuttama vaste) vahvistaa levetirasetamin laajan farmakologisen tehon.

### Kliininen teho ja turvallisuus

*Lisälääkkeenä epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja vähintään 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä:*

Levetirasetamin teho on osoitettu aikuisilla kolmessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetamia annettiin 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoidon kesto oli jopa 18 viikkoa. Yhdistetyn analyysin mukaan prosenttiosuus potilaista, joilla paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta, kun käytettiin vakaata annosta (12/14 viikkoa) oli 27,7 % levetirasetamiannoksen ollessa 1000 mg, 31,6 % levetirasetamiannoksen ollessa 2 000 mg ja 41,3 % levetirasetamiannoksen ollessa 3000 mg. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 12,6 %.

### Pediatriset potilaat

Levetirasetamin teho on osoitettu lapsilla (4–16-vuotiailla) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 198 potilasta ja hoidon kesto oli 14 viikkoa. Tässä tutkimuksessa potilaat saivat levetirasetamia vakaalla annoksella 60 mg/kg päivässä (kahdesti päivässä annosteltuna).

44,6 %:lla potilaista levetirasetamiryhmässä ja 19,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 11,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 7,2 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Levetirasetamin tehoa tutkittiin lapsipotilailla (iältään 1 kuukaudesta alle 4-vuotiaisiin) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 116 potilasta ja jossa hoito kesti 5 päivää. Potilaille määrättiin tässä tutkimuksessa vuorokausiannos 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg tai 50 mg/kg oraaliliuosta heidän ikäänsä perustuvan titrausohjelman mukaisesti. Tässä tutkimuksessa annos 20 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 40 mg/kg/vrk iältään kuukauden, mutta alle kuuden kuukauden ikäisille imeväisille, ja annos 25 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 50 mg/kg/vrk imeväisille ja lapsille, jotka olivat iältään kuudesta kuukaudesta alle neljään vuoteen.

Kokonaisvuorokausiannos annettiin kahteen päivän aikana annettavaan annokseen jaettuna.

Tehon ensisijainen mittari oli vasteen saaneiden määrä (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden paikallisalkuisten kouristusten esiintymistiheys väheni  $\geq 50\%$  lähtötilanteeseen nähden), minkä arvioi sokkoutettu arvioija keskitetysti 48 tunnin video-EEG:n perusteella. Tehon analyysi tehtiin 109 potilaasta, joista oli vähintään 24 tunnin video-EEG sekä lähtötilanteesta että arviointijaksoilta. Vasteen saaneita katsottiin olevan 43,6 % levetirasetamihoitoa saaneista potilaista ja 19,6 % lumelääkettä saaneista potilaista. Tulokset olivat yhdenmukaiset koko ikäryhmässä. Kun hoitoa jatkettiin pitkäkestoisesti, 8,6 % potilaista oli kohtauksettomia vähintään 6 kuukauden ajan ja 7,8 % oli kohtauksettomia vähintään vuoden ajan.

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa levetirasetamille on altistettu 35 alle 1-vuotiasta imeväistä, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Näistä potilaista vain 13 oli alle 6 kuukauden ikäisiä.

*Ainoana epilepsialääkkeenä paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa vähintään 16-vuotiailla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia*

Levetirasetamin teho ainoana epilepsialääkkeenä osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa levetirasetamia verrattiin säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteseen (ei huonompi kuin vertailu) 576:lla vähintään 16-vuotiaalla potilaalla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia. Potilailla piti esiintyä provosoimattomia paikallisalkuisia kohtauksia tai pelkästään yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko

säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa lääkevalmistetta 400–1200 mg päivässä tai levetirasetaamia 1000–3000 mg päivässä ja vasteesta riippuen hoidon kesto oli jopa 121 viikkoa. 6 kuukauden kohtaukseton jakso saatiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 72,8 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä; absoluuttinen ero hoitojen välillä oli 0,2 % (95 % CI: -7,8; 8,2). Yli puolella tutkimushenkilöistä kohtauksia ei esiintynyt 12 kuukauden aikana (56,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 58,5 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

Kliinistä hoitokäytäntöä noudattavassa tutkimuksessa voitiin osalta potilaista, joilla levetirasetaamilla saatiin lisälääkkeenä hyvä vaste, purkaa muu samanaikainen epilepsialääkitys (36 aikuista potilasta 69:stä).

*Lisälääkkeenä nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla*

Levetirasetaamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja myoklonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä. Suurimmalla osalla potilaista oli nuoruusiän myokloninen epilepsia.

Tässä tutkimuksessa 58,3 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä (annos 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen) ja 23,3 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä myoklonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 28,6 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 21,0 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

*Lisälääkkeenä idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla*

Levetirasetaamin teho osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa aikuisilla, nuorilla ja pienellä määrällä lapsia, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja primaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä (nuoruusiän myokloninen epilepsia, nuoruusiän poissaoloepilepsia, lapsuusiän poissaoloepilepsia tai epilepsia jossa grand mal -kohtauksia esiintyy herätessä). Tässä tutkimuksessa levetirasetaamia annettiin aikuisille ja nuorille 3000 mg päivässä ja lapsille 60 mg/kg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen.

72,2 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 45,2 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 47,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 31,5 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Levetirasetaami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokinetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöiden välinen että yksilöllinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa annostuksessa. Sukupuolen, rodun tai vuorokausirytmien aiheuttamaa vaihtelua ei ole todettu. Farmakokinetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Levetirasetaamin täydellisestä ja lineaarisesta imeytymisestä johtuen plasman lääkeainepitoisuus voidaan ennustaa suoraan oraalista annoksesta mg/kg. Tämän vuoksi plasman levetirasetaamipitoisuutta ei tarvitse seurata.

Aikuisilla ja lapsilla on osoitettu merkittävä korrelaatio syljen ja plasman pitoisuuksien välillä (syljen ja plasman pitoisuuksien suhde oli välillä 1–1,7 oraalilla tabletilla ja oraaliliuoksella 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen).

### Aikuiset ja nuoret

#### Imeytyminen

Levetirasetaami imeytyy oraalisesti annettuna nopeasti ja sen hyötyosuus on lähes 100 %. Huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 1,3 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Plasmapitoisuuden vakaa tila saavutetaan kahden päivän kuluttua lääkityksen aloittamisesta, kun lääkeannos otetaan kaksi kertaa päivässä. Huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) on tavallisesti 31 µg/ml 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 43 µg/ml annoksen 1000 mg kahdesti päivässä jälkeen. Imeytyvän määrän osuus on annoksesta riippumaton eikä ruoka vaikuta siihen.

### Jakautuminen

Tietoa lääkkeen jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole. Levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin (< 10 %). Levetirasetaamin jakaantumistilavuus on noin 0,5–0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön koko nestetilavuutta.

### Biotransformaatio

Levetirasetaamista metaboloituu ihmisessä vain pieni osuus. Päämetaboliareitti (24 % annoksesta) on asetamidiryhmän entsyymaattinen hydrolyysi. Päämetaboliitin, ucb L057, muodostuminen ei tapahdu maksan sytokromi P<sub>450</sub>-isoentsyymien avulla. Asetamidiryhmän hydrolyysi tapahtuu useissa eri kudoksissa, kuten verisoluissa. Metaboliitti ucb L057 on farmakologisesti inaktiivinen.

Lisäksi on identifioitu kaksi muuta metaboliittia. Toinen muodostuu pyrrolidiinirenkään hydrolysoituessa (1,6 % annoksesta) ja toinen pyrrolidiinirenkään avautuessa (0,9 % annoksesta). Muiden tunnistamattomien metaboliittien osuus on vain 0,6 % annoksesta.

Enantiomeerin muuttumista toiseen muotoon ei tapahdu levetirasetaamille tai sen päämetaboliitille *in vivo*.

*In vitro* -interaktiotutkimukset ovat osoittaneet, että levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät estä tärkeimpiä maksan sytokromi P<sub>450</sub>-isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glukuronyylitransferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta ihmisen epoksidihydroksylaasin aktiivisuuteen. Levetirasetaami ei vaikuta myöskään valproaatin glukuronidaatioon *in vitro*. Levetirasetaamilla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta CYP1A2-, SUL1E1- tai UGT1A1-maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levetirasetaami indusoi lievästi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä. *In vitro* ja *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset oraalisten ehkäisyvalmisteiden, digoksiinin ja varfariinin kanssa osoittavat, ettei merkittävää entsyymi-induktiota *in vivo* ole odotettavissa. Tästä johtuen Mateverin interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

### Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla  $7 \pm 1$  tuntia eikä se muutu annoksen tai antotavan muuttuessa eikä toistuvan annostelun yhteydessä. Kokonaispuhdistuman keskiarvo on 0,96 ml/min/kg.

Eritys tapahtuu pääosin virtsaan, keskimäärin 95 % annoksesta (noin 93 % annoksesta on erittynyt 48 tunnin aikana). Ulosteeeseen erittyy vain 0,3 % annoksesta. Ensimmäisen 48 tunnin aikana levetirasetaamista erittyy virtsaan kumulatiivisesti 66 % annoksesta ja vastaavasti päämetaboliitista 24 %.

Levetirasetaamin munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että levetirasetaami erittyy suodattumalla munuaiskeräisistä, mutta imeytyy takaisin munuaistiehyistä ja että päämetaboliitti erittyy samoin munuaiskeräisistä suodattumalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä. Levetirasetaamin erityis on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

### Iäkkäät

Iäkkäillä puoliintumisaika on pidentynyt noin 40 % (10–11 tuntia). Tämä johtuu iäkkäiden munuaistoiminnan heikkenemisestä (ks. kohta 4.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetamin ja sen päämetaboliitin kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Sen vuoksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan Mateverin päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Vastaavasti aikuisilla myöhäisvaiheen munuaispotilailla, joilla oli anuria, puoliintumisaika oli noin 25 tuntia dialyysien välisenä aikana ja 3,1 tuntia dialyysin aikana. Tavanomaisen 4 tuntia kestävästä dialyysistä poistui 51 % levetirasetamista.

### Maksan vajaatoiminta

Lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta merkittävästi levetirasetamin puhdistumaan. Useimmilla vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla levetirasetamin puhdistuma on pientynyt yli 50 %, mikä johtuu samanaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

### Pediatriiset potilaat

#### *Lapset (4–12-vuotiaat)*

Levetirasetamin puoliintumisaika epilepsiaa sairastavilla lapsilla (6–12-vuotiailla) oli 6,0 tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen (20 mg/kg) jälkeen. Potilaan painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi kuin aikuisilla epilepsiapotilailla.

Levetirasetami imeytyi nopeasti epilepsiaa sairastavilla lapsilla (4–12-vuotiailla) toistuvan oraalisesti annostelun jälkeen (20–60 mg/kg/vrk). Huippupitoisuus plasmassa havaittiin 0,5–1 tunnin kuluttua annostelun jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa ja AUC-arvo kasvoivat lineaarisesti ja annoksesta riippuvaisesti. Eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 5 tuntia. Näennäinen puhdistuma oli 1,1 ml/min/kg.

#### *Imeväiset ja lapset (1 kk–4 vuotta)*

Levetirasetami imeytyi nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa havaittiin noin 1 tunti annostelun jälkeen, kun epilepsiaa sairastaville lapsille (1 kk–4 vuotta) annettiin kerta-annos (20 mg/kg) 100 mg/ml oraaliuosta. Farmakokineettiset tulokset osoittivat, että puoliintumisaika oli lyhyempi (5,3 tuntia) kuin aikuisilla (7,2 tuntia) ja näennäinen puhdistuma nopeampi (1,5 ml/min/kg) kuin aikuisilla (0,96 ml/min/kg).

I

älttään 1 kuukaudesta 16-vuotiaisiin potilaisiin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että paino korreloi merkittävästi näennäisen puhdistuman kanssa (puhdistuma suureni, kun paino lisääntyi) sekä näennäisen jakaantumistilavuuden kanssa. Myös ikä vaikutti kumpaankin muuttajaan. Tämä vaikutus oli selkein nuoremmilla imeväisillä ja se väheni iän lisääntymisen myötä, ja oli hyvin vähäinen noin 4 vuoden iässä.

Kummassakin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä levetirasetamin näennäinen puhdistuma suureni noin 20 %, kun se annettiin samanaikaisesti entsyymejä indusoivan epilepsialääkkeen kanssa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmaantunut erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisten farmakologisten turvallisuustutkimusten eikä genotoksisuus- tai karsinogeenisuuskokeiden perusteella. Haittavaikutukset, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin rotilla ja vähäisemmässä määrin myös hiirillä, olivat adaptaatioon viittaavia maksamuutoksia, kuten maksan



painon nousu ja keskilohkon hypertrofia sekä rasvakertymät ja kohonneet plasman maksaentsyymiarvot; eläinten altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Rotilla annoksiin 1800 mg/kg/vrk saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan (mg/m<sup>2</sup>) tai altistuksen perusteella) vanhemmilla ja F1-sukupolvella ei havaittu haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen liittyviin toimintoihin.

Rotilla tehtiin kaksi alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 400 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 3600 mg/kg/vrk. Annoksella 3600 mg/kg/vrk vain toisessa näistä kahdesta alkion ja sikiön kehitystä selvittävästä tutkimuksesta sikiön painon vähäiseen vähenemiseen liittyi luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolleisuuteen kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien esiintyvyys ollut lisääntynyt. Tiineille naarasrotille haitaton annos (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) oli 3600 mg/kg/vrk (12 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna) ja sikiöille 1 200 mg/kg/vrk.

Kaniineilla tehtiin neljä alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 200 mg/kg/vrk, 600 mg/kg/vrk, 800 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Annos 1800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta, ja sikiön painon laskuun liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. Haitaton annos (NOAEL) oli emoille < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetaamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Haitaton annos (NOAEL) F0-naaraille, samoin kuin F1-jälkeläisten eloonjäännin, kasvun ja kehityksen kannalta vieroitukseen saakka, oli ≥ 1800 mg/kg/vrk (6 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla ja koirilla tehdyt eläintutkimukset osoittivat, että haitallisia vaikutuksia ei havaittu missään tavallisissa kehittymisen tai henkisen kypsymisen loppuarvoissa annoksilla aina 1800 mg/kg/vrk saakka (6–17 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Mateverin käyttö tuoteinformaation mukaisesti ei todennäköisesti aiheuta haittaa ympäristölle (ks. kohta 6.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Hydroksipropyyliselluloosa (L)

#### Kalvopäällyste

*Matever 250 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Kalvopäällyste (sininen) koostuu:  
Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Propyleeniglykoli (E1520)  
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)  
Paraoranssi (E110)  
Kinoliinikeltainen alumiinilakka (E104).

*Matever 500 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Kalvopäällyste (keltainen) koostuu:  
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)  
Hypromelloosi (E464)  
Propyleeniglykoli (E1520)  
Kinoliinikeltainen alumiinilakka (E104)  
Sorbiinihappo (E200)  
Sorbitaanimononoleaatti (E494)  
Titaanidioksidi (E171)  
Vaniliini

*Matever 750 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Kalvopäällyste (oranssi) koostuu:  
Hypromelloosi (E464)  
Indigokarmiini (E132)  
Paraoranssi (E110)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Makrogoli /PEG 4000  
Titaanidioksidi (E171).

*Matever 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Kalvopäällyste (valkoinen) koostuu:  
Hypromelloosi (E464)  
Laktoosimonohydraatti  
Makrogoli /PEG 4000  
Titaanidioksidi (E171).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

### Matever 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alumiini/PVC/PE/PVDC-läpipainolevyt pahvikoteloissa.  
Pakkauskoot 20, 30, 50, 60, 100 ja monipakkaus 200 (koostuu kahdesta 100 tabletin pakkauksesta) tablettia.

#### Matever 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alumiini/PVC/PE/PVDC-läpipainolevyt pahvikoteloissa.  
Pakkauskoot 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 ja monipakkaus 200 (koostuu kahdesta 100 tabletin pakkauksesta) tablettia.

#### Matever 750 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alumiini/PVC/PE/PVDC-läpipainolevyt pahvikoteloissa.  
Pakkauskoot 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 ja monipakkaus 200 (koostuu kahdesta 100 tabletin pakkauksesta) tablettia.

#### Matever 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alumiini/PVC/PE/PVDC-läpipainolevyt pahvikoteloissa.  
Pakkauskoot 10, 20, 30, 50, 60, 100 ja monipakkaus 200 (koostuu kahdesta 100 tabletin pakkauksesta) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

#### Matever 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

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 kalvopäällysteiset tabletit

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 kalvopäällysteiset tabletit

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 kalvopäällysteiset tabletit

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 3. lokakuuta 2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. kesäkuuta 2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi ml sisältää 100 mg levetirasetaamia.

Yksi 5 ml:n pullo sisältää 500 mg levetirasetaamia.

### Apuaineet jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää 3,81 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön konsentraatti.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Matever on tarkoitettu ainoaksi epilepsialäkkeeksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille vähintään 16-vuotiaille nuorille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Matever on tarkoitettu lisäläkkeeksi

- epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille nuorille, ja vähintään 4-vuotiaille lapsille.
- nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.
- idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien tooniskloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Matever-konsentraatti on vaihtoehto potilaille, kun suun kautta antaminen ei ole tilapäisesti mahdollista.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Matever-hoito voidaan aloittaa joko laskimoon tai suun kautta annettuna.

Siirtyminen suun kautta annettavasta hoidosta laskimoon annettavaan hoitoon tai päinvastoin voidaan toteuttaa suoraan ilman titrausta.

Kokonaisvuorokausiannos ja antotiheys on pidettävä samana.

### *Paikallisalkuiset kohtaukset*

Suositteltu annostus ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille) ja lisälääkkeenä on sama, kuten jäljempänä esitetään.

### *Kaikki käyttöaiheet*

#### *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)*

Aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkityksen voi aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien. Aloitusannos voi kuitenkin olla pienempi 250 mg kaksi kertaa päivässä, jos lääkäri katsoo sen aiheelliseksi arvioituaan kohtausten vähenemistä mahdollisiin haittavaikutuksiin nähden. Annos voidaan kahden viikon jälkeen nostaa 500 mg:aan kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 1500 mg kaksi kertaa päivässä. Annostusta voidaan muuttaa lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 250 mg tai 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein.

#### *12–17-vuotiaat nuoret (< 50 kg) ja vähintään 4 vuoden ikäiset lapset*

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen painonsa, ikänsä ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus. Katso painoon perustuvat annostusohjeet kohdasta *Pediatriset potilaat*.

### Hoidon kesto

Levetirasetaamin annosta laskimonsisäisesti pidempään kuin 4 vuorokauden ajan ei ole kokemusta.

### Hoidon lopettaminen

Jos levetirasetaamihoito on lopetettava, lääkitystä on suositeltavaa vähentää asteittain (esim. yli 50 kg:n painoisilla aikuisilla ja nuorilla vähentämällä 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein; alle 50 kg:n painoisilla lapsilla ja nuorilla annosta ei saa laskea enempää kuin 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein).

### Erityispotilasryhmät

#### *Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)*

Iäkkäiden potilaiden annos suositellaan määritettäväksi munuaisten toimintakyvyn perusteella (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaisten toiminnan mukaan.

Aikuisille potilaille annos säädetään seuraavan taulukon mukaisesti. Annostaulukkoa varten tarvitaan arvio potilaan kreatiinipuhdistumasta ( $CL_{cr}$ ) ml/min. Aikuisten ja vähintään 50 kg:n painoisten nuorten  $CL_{cr}$  voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiini (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ jos kyseessä on nainen})$$

Kreatiinipuhdistuma suhteutetaan tämän jälkeen kehon pinta-alaan (BSA = body surface area) seuraavasti:

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

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa aikuisilla ja yli 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Annos ja antotiheys
Normaali	≥ 80	500–1500 mg kahdesti päivässä
Lievä	50–79	500–1000 mg kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	250–750 mg kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	250–500 mg kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilas <sup>(1)</sup>	-	500–1000 mg kerran päivässä <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> 750 mg levetirasetaamia on suositeltava aloitusannos ensimmäisenä hoitopäivänä.

<sup>(2)</sup> Dialyysin jälkeen suositellaan 250–500 mg:n lisäannosta.

Lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, levetirasetaamin annos täytyy määrittää munuaisten toiminnan mukaisesti, sillä levetirasetaamin puhdistuma riippuu munuaisten toiminnasta. Suositus perustuu tutkimukseen aikuisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Nuorten ja lasten  $CL_{cr}$  (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin laskukaava):

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

ks = 0,55 alle 13-vuotiaat lapset ja nuoret tytöt; ks = 0,7 nuoret pojat

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa lapsilla ja alle 50 kg:n painoisilla nuorilla:

Ryhmä	Kreatiniini- puhdistuma (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Annos ja antotiheys
		50 kg:n painoiset nuoret ja vähintään 4-vuotiaat lapset
Normaali	≥ 80	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) kahdesti päivässä
Lievä	50–79	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilas	--	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kerran päivässä <sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Kyllästysannosta 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.

<sup>(2)</sup> Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kreatiniinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnan asteesta. Tämän vuoksi suositellaan päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### *Pediatriset potilaat*

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen ikänsä, painonsa ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus.

#### *Ainoana lääkkeenä*

Mateverin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten hoidossa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

*16–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg), joilla on paikallisalkuisia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä) kohtauksia ja äskettäin diagnosoitu epilepsia.*

*Katso edellä kohta Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).*

*Lisälääkkeenä 4–11-vuotiaille lapsille ja 12–17-vuotiaille nuorille (< 50 kg)*

Aloitusannos on 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 30 mg/kg kaksi kertaa päivässä. Annosta ei saa muuttaa enempää kuin lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein. Kaikkiin käyttöaiheisiin tulee käyttää matalinta tehokasta annosta.

Kaikissa käyttöaiheissa annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

Katso tiedot kaikista käyttöaiheista edellä kohdasta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)*.

Annossuositukset lapsille ja nuorille:

Paino	Aloitusannos:	Enimmäisannos:
	10 mg/kg kaksi kertaa päivässä	30 mg/kg kaksi kertaa päivässä
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg kaksi kertaa päivässä	450 mg kaksi kertaa päivässä
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg kaksi kertaa päivässä	600 mg kaksi kertaa päivässä
25 kg	250 mg kaksi kertaa päivässä	750 mg kaksi kertaa päivässä
Yli 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg kaksi kertaa päivässä	1500 mg kaksi kertaa päivässä

<sup>(1)</sup> Lapsilla, jotka painavat ≤ 25 kg, hoito tulisi mieluiten aloittaa levetirasetaami 100 mg/ml oraaliliuoksella.

<sup>(2)</sup> Annos lapsille ja nuorille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

#### *Liitännäishoito alle 4-vuotiaille imeväisille ja lapsille*

Matever-infuusiokonsentraatin turvallisuutta ja tehoa alle 4-vuotiaiden imeväisten ja lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tällä hetkellä käytettävissä olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

#### Antotapa

Matever-infuusiokonsentraatti on tarkoitettu vain laskimoon annettavaksi ja suositeltu annos on laimennettava vähintään 100 ml:aan yhteensopivaa laimenninta ja annettava laskimoon 15 minuuttia kestävässä infuusiona (ks. kohta 6.6).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**



### Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä saattaa edellyttää annoksen pienentämistä. Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan munuaisten toimintakyvyn arviointia ennen annoksen valintaa (ks. kohta 4.2).

### Akuutti munuaisvaurio

Levetirasetaamin käyttöön on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio, jonka ilmenemisajankohta on vaihdellut muutamasta päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisesta.

### Verisolumäärät

Levetirasetaamin annon yhteydessä, yleensä hoidon alussa, on joissakin harvinaisissa tapauksissa kuvattu verisolumäärien pienenemistä (neutropeniaa, agranulosytoosia, leukopeniaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa). Täydellinen verenkuvasta tulisi määrittää, jos potilaalla ilmenee huomattavaa heikkoutta, kuumetta, uusiutuvia infektioita tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.8).

### Itsemurha

Epilepsialääkkeiden (myös levetirasetaamin) käyttäjillä on raportoitu itsemurhia, itsemurhayrityksiä, itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismeja ei tunneta.

Potilaita tulee seurata masennuksen ja/tai itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli masennusta ja/tai itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

### Poikkeava ja aggressiivinen käyttäytyminen

Levetirasetaami voi aiheuttaa psykoottisia oireita ja poikkeavaa käyttäytymistä, kuten ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta. Levetirasetaamihoitoa saavia potilaita on seurattava merkittäviin mielialan ja/tai persoonallisuuden muutoksiin viittaavien psykiatristen oireiden varalta. Jos tällaista käyttäytymistä havaitaan, on harkittava hoidon mukauttamista tai asteittaista lopettamista. Jos harkitaan hoidon lopettamista, ks. kohta 4.2.

### Kohtausten paheneminen

Levetirasetaami voi muiden epilepsialääkkeiden tavoin harvinaisissa tapauksissa lisätä kouristusten määrää tai niiden vaikeusastetta. Tätä paradoksaalista vaikutusta on raportoitu lähinnä ensimmäisen kuukauden kuluessa levetirasetaamin aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta, ja se korjautuu lääkkeen lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos epilepsia pahenee.

Tehon puutteesta tai kohtausten pahenemisesta on raportoitu esimerkiksi potilaille, joiden epilepsiaan liittyy jänniteherkän natriumkanavan alfa-alyksikön 8 (SCN8A) mutaatioita.

### Sydänsähkökäyrässä todettava QT-ajan pidentyminen

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu harvinaisina tapauksina sydänsähkökäyrässä (EKG) todettavaa QT-ajan pidentymistä. Jos potilaalla on pidentynyt QTc-aika, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä tai jos potilaalla on ennestään oleellinen sydänsairaus tai elektrolyyttihäiriöitä, levetirasetaamin käytössä on oltava varovainen.

## Pediatriset potilaat

Saatavilla olevan tiedon perusteella vaikutuksia kasvuun ja puberteettiin lapsilla ei ole. Pitkäaikaiset vaikutukset lasten oppimiseen, älykkyyteen, kasvuun, umpieritykseen, puberteettiin ja lisääntymiskykyyn eivät kuitenkaan ole selvillä.

## Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 57,21 mg natriumia/enimmäiskerta-annos, joka vastaa 2,86 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Epilepsialääkkeet

Kliinisten tutkimusten tulokset aikuisilla osoittavat, että levetirasetami ei vaikuta seuraavien epilepsialääkkeiden pitoisuuksiin seerumissa: fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetamin farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei havaittu lapsipotilailla, joille annettiin levetirasetamia jopa 60 mg/kg/vrk ja tämä tulos vastaa havaintoja aikuisilla. Retrospektiivinen arvio farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista 4–17-vuotiailla epilepsiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla vahvisti, että suun kautta annetun levetirasetamin käyttö lisälääkityksenä ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen karbamatsepiinin ja valproaatin vakaan tilan pitoisuuksiin seerumissa. Kuitenkin entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä käyttävillä lapsilla levetirasetamin puhdistuma kasvaa 20 %:lla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

### Probenesidi

Probenesidin (aine, joka estää eritystä munuaistiehyistä) on osoitettu annoksella 500 mg neljästi päivässä pienentävän päämetaboliitin, mutta ei levetirasetamin, munuaispuhdistumaa. Metaboliitin pitoisuudet jäävät kuitenkin pieniksi.

### Metotreksaatti

Levetirasetamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä suurenee tai metotreksaatti säilyy veressä tavallista pitempään ja voi aiheuttaa toksisuutta. Veren metotreksaatti- ja levetirasetamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaista hoitoa näillä kahdella lääkeaineella.

### Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja muut farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Levetirasetami (1000 mg päivässä) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan, eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni). Levetirasetami (2000 mg päivässä) ei vaikuttanut digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan, protrombiiniajat pysyivät muuttumattomina. Yhteiskäyttö digoksiinin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja varfariinin kanssa ei vaikuttanut levetirasetamin farmakokinetiikkaan.

### Alkoholi

Tietoja levetirasetamin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa asiantuntijan neuvontaa. Levetirasettaamihoidon on arvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Kaikkien epilepsialääkkeiden tavoin myös levetirasettaamin äkillistä keskeyttämistä on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa läpilyöntikohtauksia (*breakthrough*), joilla voi puolestaan olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Monoterapiaa on suosittava aina kuin mahdollista, koska hoitoon useilla epilepsialääkkeillä voi käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen liittyä monoterapiaan verrattuna korkeampi synnynnäisten epämuodostumien riski.

### Raskaus

Huomattava määrä markkinoille tulon jälkeistä tietoa raskaana olevista naisista, jotka altistuivat levetirasettaamimonoterapialle (yli 1800, joista yli 1500 altistui raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana), ei viittaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. Levetirasettaamimonoterapialle kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä on saatavilla vain vähän tietoa. Nykyiset epidemiologiset tutkimukset (noin 100 lapsella) eivät kuitenkaan viittaa neurologisen kehityksen häiriöiden tai viivästymisen riskin lisääntymiseen.

Levetirasettaamia voi käyttää raskauden aikana, jos sitä huolellisen arvioinnin jälkeen pidetään kliinisesti tarpeellisena. Tällaisessa tapauksessa suositellaan pienintä tehokasta annosta.

Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa levetirasettaamipitoisuuteen.

Levetirasettaamipitoisuuden pienenemistä plasmassa on havaittu raskauden aikana. Pieneneminen on voimakkaampaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (enimmillään 60 % pitoisuudesta ennen raskautta). Levetirasettaamia saavien raskaana olevien naisten asianmukainen hoito tulee taata.

### Imetys

Levetirasettaami erittyy äidinmaitoon, joten imettämistä ei suositella. Mikäli imetyksen aikana tarvitaan levetirasettaamihoidon, tulisi hoidon hyödyt ja riskit punnita rintaruokinnan tärkeys huomioiden.

### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kliinisiä tietoja ei ole, joten mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Levetirasettaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee, jotkut potilaat saattavat olla etenkin hoidon alussa tai annosta suurennettaessa uneliaita tai kokea muita keskushermostoon liittyviä oireita. Tämän vuoksi näille potilaille suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, esim. autolla ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Potilaita kehoitetaan välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että heidän kykynsä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuustietojen yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja heitehuimaus. Seuraava haittavaikutusprofiili perustuu yhdistettyihin tutkimustuloksiin lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, jotka kattoivat valmisteen kaikki käyttöaiheet. Yhteensä 3416 potilasta sai levetirasettaamihoidon. Näitä tietoja on täydennetty levetirasettaamihoidon koskevilla tuloksilla vastaavista avoimista jatkotutkimuksista sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisillä kokemuksilla. Levetirasettaamin turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa ikäryhmissä (aikuis- ja lapsipotilailla) sekä kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Koska altistus laskimoon annetulle levetirasettaamille oli vähäistä ja koska suun kautta ja laskimoon annettavat lääke muodot ovat biologisesti samanarvoisia, turvallisuustiedot laskimoon annettavasta levetirasettaamihoidosta perustuvat suun kautta käytettävään levetirasettaamiin.

### Haittavaikutustaulukko

Kliinisistä tutkimuksista (aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä) ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta kertyneet tiedot haittavaikutuksista on lueteltu oheissa kohde-elimien ja haittavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä, ja niiden yleisyys on ilmaistu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ).

<u>Elinjärjestelmä (MedDRA)</u>	<u>Yleisyysluokka</u>				<u>Hyvin harvinaiset</u>
	<u>Hyvin yleiset</u>	<u>Yleiset</u>	<u>Melko harvinaiset</u>	<u>Harvinaiset</u>	
<u>Infektiot</u>	Nenänielun tulehdus			Infektio	
<u>Veri ja imukudos</u>			Trombosytopenia, leukopenia	Pansytopenia, neutropenia, a granulosoitoosi	
<u>Immuunijärjestelmä</u>				Lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioreita (DRESS), yliherkkyys (myös angioedeema ja anafylaksia)	
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		Syömishäiriö	Painonlasku, painonnousu	Hyponatremia	
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Masennus, vihamielisyys/ aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ ärtyneisyys	Itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, seka vuustila, paniikkikohtaus, affektilla biliius/ mielialan vaihtelut, agitaatio	Itsemurha, persoonallisuushäiriö, poikkeavat ajatukset, delirium	Pakko-oireinen häiriö**
<u>Hermosto</u>	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina	Muistinmenetykset, muistin heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuuden häiriintyminen	Koreoatetoosi, dyskinesia, hyperkinesia, kävelyn häiriö, enkefalopatia, kohtausten paheneminen, pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä*	
<u>Silmät</u>			Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen		
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>		Kiertohuimaus			
<u>Sydän</u>				Sydänsähkökäyrässä todettava pidentynyt QT-aika	

<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>		Yskä			
<u>Ruoansulatuselimistö</u>		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi		Haimatulehdus	
<u>Maksa ja sappi</u>			Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista	Maksan vajaatoiminta, maksa-tulehdus	
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>		Ihottuma	Hiustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme	
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>			Lihasheikkous, lihaskipu	Rabdomyolyysi ja veren kreatiini-kinasi-pitoisuuden suureneminen*	
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>				Akuutti munuaistauti	
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>		Voimattomuus/väsymys			
<u>Vammat ja myrkytykset</u>			Vamma		

\* Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

\*\* Hyvin harvinaisissa tapauksissa pakko-oireinen häiriö (OCD) on kehittynyt potilaille, joilla on ollut anamneesissa pakko-oireinen häiriö tai muita psyykkisiä häiriöitä. Näitä tapauksia on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.

#### Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Syömishäiriön riski on suurempi, kun levetirasetaamia annetaan yhdessä topiramatin kanssa. Useissa alopesiatapauksissa hiukset kasvoivat takaisin, kun levetirasetaamin käyttö keskeytettiin. Joissakin pansytopeniapauksissa todettiin luuydinloma.

Enkefalopatiapauksia ilmeni yleensä hoidon alussa (muutamasta päivästä joihinkin kuukausiin hoidon aloittamisesta), ja ne hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

#### Pediatriset potilaat

Levetirasetaamihoitoa on annettu sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä 190:lle 1 kk–4-vuotiaalle lapsipotilaalle. Näistä potilaista 60 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Ikäryhmässä 4–16 vuotta levetirasetaamihoitoa on saanut yhteensä 645 lapsipotilasta sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa. Näistä potilaista 233 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Markkinoilletulon jälkeen saadut kokemukset levetirasetaamin käytöstä täydentävät näiden molempien pediatristen ikäryhmien tutkimustuloksia.

Lisäksi valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeen on tehty tutkimus, jossa levetirasetaamille altistettiin 101 alle 1-vuotiaasta imeväistä. Levetirasetaamilla ei tunnustettu mitään uusia turvallisuusseikkoja epilepsiaa sairastaneilla alle 1-vuotiailla imeväisillä.

Levetirasetaamin hättäväsirkusprofiili on yleensä samankaltainen kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa valmisteele hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Lapsipotilaita koskeneet turvallisuustulokset lumekontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista olivat yhdenmukaiset aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa lukuun ottamatta käyttäytymiseen ja psyykeen kohdistuneita hättäväsirkuksia, jotka olivat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla. 4–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia useammin oksentelua (hyvin yleinen, 11,2 %), agitaatiota (yleinen, 3,4 %), mielialanvaihteluja (yleinen, 2,1 %), affektilabiiliutta (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %). Pikkulapsilla ja lapsilla ikäryhmässä 1 kk–≤ 4 v raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Lapsipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa valmisteen yhdenvertaisuus (non-inferiority), arvioitiin levetirasetaamin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla. Siinä todettiin, että levetirasetaami ei eronnut lumelääkkeestä lähtöryhmissä pysyneiden Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn liittyvät tulokset osoittivat aggressiivisen käyttäytymisen pahentuneen levetirasetaamihoitoa saaneilla potilailla, mikä mitattiin standardoidusti ja systemaattisesti validoitua menetelmää (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) käyttäen. Levetirasetaamihoitoa avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa saaneilla potilailla ei kuitenkaan keskimääräisesti esiintynyt käytöksellisen ja emotionaalisen toimintakyvyn huononemista, etenkin heidän aggressiivista käyttäytymistä osoittavat mittarinsa eivät olleet huonontuneet lähtötilanteeseen nähden.

#### Epäillyistä hättäväsirkuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättäväsirkuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättäväsirkuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Mateverin yliannoksilla on ilmaantunut uneliaisuutta, kiihtymystä, vihamielisuutta, tajunnantason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

### Yliannostuksen hoito

Levetirasetaamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysin hyötyosuus on 60 % levetirasetaamille ja 74 % päämetaboliitille.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX14.

Vaikuttava aine, levetirasetami, on pyrrolidoni johdos ( $\alpha$ -etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille tunnetuille antiepileptisesti vaikuttaville lääkeaineille.

#### Vaikutusmekanismi

Levetirasetamin vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkalleen selvitetty. *In vitro* ja *in vivo* tehdyt kokeet viittaavat siihen, että levetirasetami ei vaikuta solun perusominaisuuksiin eikä normaaliin neurotransmissioon.

*In vitro* tehdyt kokeet osoittavat, että levetirasetami vaikuttaa neuronien  $Ca^{2+}$ -ionikonsentraatioon estämällä osittain N-tyypin  $Ca^{2+}$ -virtausta ja vähentämällä  $Ca^{2+}$ -ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoaa osittain sinkin ja  $\beta$ -karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyrksijän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifuusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetamilla ja samantyyppisillä analogeilla on todettu saman luokan affiniteetti sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A, mikä korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetamin ja rakkulaproteiinin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessä vaikutuksessa.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Levetirasetami estää useissa eläinmalleissa paikallisalkuisia ja primaaristi yleistyviä kohtauksia, mutta sillä ei ole kouristuksia edistävä vaikutusta. Päämetaboliitti on inaktiivinen. Ihmisellä tehokkuus sekä paikallisalkuisissa että yleistyvissä epileptisissä tiloissa (epilepsian kaltaiset purkaukset / vilkkuvalon aiheuttama vaste) vahvistaa levetirasetamin laajan farmakologisen tehon.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

*Lisälääkkeenä epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa aikuisilla, nuorilla ja vähintään 4-vuotiailla lapsilla:*

Levetirasetamin teho on osoitettu aikuisilla kolmessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetamia annettiin 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoidon kesto oli jopa 18 viikkoa. Yhdistetyn analyysin mukaan prosenttiosuus potilaista, joilla paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta, kun käytettiin vakaata annosta (12/14 viikkoa) oli 27,7 % levetirasetamiannoksen ollessa 1000 mg, 31,6 % levetirasetamiannoksen ollessa 2000 mg ja 41,3 % levetirasetamiannoksen ollessa 3000 mg. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 12,6 %.

#### Pediatriset potilaat

Levetirasetamin teho on osoitettu lapsilla (4–16-vuotiailla) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 198 potilasta ja hoidon kesto oli 14 viikkoa. Tässä tutkimuksessa potilaat saivat levetirasetamia vakaalla annoksella 60 mg/kg päivässä (kahdesti päivässä annosteltuna).

44,6 %:lla potilaista levetirasetamiryhmässä ja 19,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 11,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 7,2 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Lumekontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa levetirasetaamille on altistettu 35 alle 1-vuotiasta imeväistä, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Näistä potilaista vain 13 oli alle 6 kuukauden ikäisiä.

*Ainoana epilepsialääkkeenä paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa vähintään 16-vuotiailla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia*

Levetirasetaamin teho ainoana epilepsialääkkeenä osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa levetirasetaamia verrattiin säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteeseen (ei huonompi kuin vertailu) 576:lla vähintään 16-vuotiaalla potilaalla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia. Potilailla piti esiintyä provosoimattomia paikallisalkuisia kohtauksia tai pelkästään yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa lääkevalmistetta 400–1200 mg päivässä tai levetirasetaamia 1000–3000 mg päivässä ja vasteesta riippuen hoidon kesto oli jopa 121 viikkoa.

6 kuukauden kohtaukseton jakso saatiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 72,8 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä; absoluuttinen ero hoitojen välillä oli 0,2 % (95 % CI: -7,8; 8,2). Yli puolella tutkimushenkilöistä kohtauksia ei esiintynyt 12 kuukauden aikana (56,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 58,5 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

Kliinistä hoitokäytäntöä noudattavassa tutkimuksessa voitiin osalta potilaista, joilla levetirasetaamilla saatiin lisälääkkeenä hyvä vaste, purkaa muu samanaikainen epilepsialääkitys (36 aikuista potilasta 69:stä).

*Lisälääkkeenä nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla*

Levetirasetaamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja myoklonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä. Suurimmalla osalla potilaista oli nuoruusiän myokloninen epilepsia.

Tässä tutkimuksessa 58,3 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä (annos 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen) ja 23,3 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä myoklonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 28,6 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 21,0 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

*Lisälääkkeenä idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla*

Levetirasetaamin teho osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa aikuisilla, nuorilla ja pienellä määrällä lapsia, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja primaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä (nuoruusiän myokloninen epilepsia, nuoruusiän poissaoloepilepsia, lapsuusiän poissaoloepilepsia tai epilepsia jossa grand mal -kohtauksia esiintyy herätessä). Tässä tutkimuksessa levetirasetaamia annettiin aikuisille ja nuorille 3000 mg päivässä ja lapsille 60 mg/kg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen.

72,2 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 45,2 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 47,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 31,5 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Levetirasetaamin farmakokineettinen profiili on karakterisoitu oraalisen annon jälkeen. 1500 mg:n kerta-annos levetirasetaamia laimennettuna 100 ml:aan yhteensopivaa laimenninta ja infusoituna laskimoon 15 minuutin kuluessa on bioekvivalentti 1500 mg:n levetirasetaamiannokseen otettuna suun kautta kolmena 500 mg:n tablettina.



Levetirasetaamia annettiin laskimoon infuusiona annoksella jopa 4000 mg laimennettuna 100 ml:aan 0,9 % natriumkloridiliuosta 15 minuutin ajan sekä jopa 2500 mg laimennettuna 100 ml:aan 0,9 % natriumkloridia 5 minuutin ajan ja tulokset arvioitiin. Farmakokinetiikka ja turvallisuusprofiilit eivät viitanneet mihinkään turvallisuusrisikkiin.

Levetirasetaami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokinetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöiden välinen että yksilöllinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa annostelussa. Levetirasetaamin ajasta riippumaton farmakokineettinen profiili todettiin myös annettaessa 1500 mg infuusiona laskimoon 4 päivän ajan kahdesti päivässä annosteltuna. Sukupuolen, rodun tai vuorokausirytmien aiheuttamaa vaihtelua ei ole todettu. Farmakokinetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiaa sairastavilla potilailla.

### Aikuiset ja nuoret

#### Jakautuminen

Huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) oli  $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$  (aritmeettinen keskiarvo  $\pm$  keskihajonta), kun 17 koehenkilölle annettiin kerta-annoksena 1500 mg levetirasetaamia laskimoon infuusiona 15 minuutin ajan.

Tietoa lääkkeen jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole.

Levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin ( $< 10 \%$ ). Levetirasetaamin jakaantumistilavuus on noin 0,5–0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön koko nestetilavuutta.

#### Biotransformaatio

Levetirasetaamista metaboloituu ihmisessä vain pieni osuus. Päämetaboliareitti (24 % annoksesta) on asetamidiryhmän entsyymattinen hydrolyysi. Päämetaboliitin, ucb L057, muodostuminen ei tapahdu maksan sytokromi P<sub>450</sub>-isoentsyymien avulla. Asetamidiryhmän hydrolyysi tapahtuu useissa eri kudoksissa, kuten verisoluisissa. Metaboliitti ucb L057 on farmakologisesti inaktiivinen.

Lisäksi on identifioitu kaksi muuta metaboliittia. Toinen muodostuu pyrrolidiinirenkään hydrolysoituessa (1,6 % annoksesta) ja toinen pyrrolidiinirenkään avautuessa (0,9 % annoksesta). Muiden tunnistamattomien metaboliittien osuus on vain 0,6 % annoksesta.

Enantiomeerin muuttumista toiseen muotoon ei tapahdu levetirasetaamille tai sen päämetaboliitille *in vivo*.

*In vitro* -interaktiotutkimukset ovat osoittaneet, että levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät estä tärkeimpiä maksan sytokromi P<sub>450</sub>-isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glukuronyyli transferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta ihmisen epoksidihydroksylaasin aktiivisuuteen. Levetirasetaami ei vaikuta myöskään valproaatin glukuronidaatioon *in vitro*. Levetirasetaamilla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta CYP1A2-, SUL1E1- tai UGT1A1-maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levetirasetaami indusoi lievästi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä. *In vitro* ja *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset oraalisten ehkäisyvalmisteiden, digoksiinin ja varfariinin kanssa osoittavat, ettei merkittävää entsyymi-induktiota *in vivo* ole odotettavissa. Tästä johtuen Mateverin interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

#### Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla  $7 \pm 1$  tuntia eikä se muutu annoksen tai antotavan muuttuessa eikä toistuvan annostelun yhteydessä. Kokonaispuhdistuman keskiarvo on 0,96 ml/min/kg.

Eritys tapahtuu pääosin virtsaan, keskimäärin 95 % annoksesta (noin 93 % annoksesta on erittynyt 48 tunnin aikana). Ulosteseen erittyä vain 0,3 % annoksesta.

Ensimmäisen 48 tunnin aikana levetirasetaamista erittyi virtsaan kumulatiivisesti 66 % annoksesta ja vastaavasti päämetaboliitista 24 %.

Levetirasetaamin munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että levetirasetaami erittyy suodattumalla munuaiskeräsistä, mutta imeytyy takaisin munuaistiehyistä ja että päämetaboliitti erittyy samoin munuaiskeräsistä suodattumalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä. Levetirasetaamin erityy on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

### Iäkkäät

Iäkkäillä puoliintumisaika on pidentynyt noin 40 % (10–11 tuntia). Tämä johtuu iäkkäiden munuaistoiminnan heikkenemisestä (ks. kohta 4.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin ja sen päämetaboliitin kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Sen vuoksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan Mateverin päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Vastaavasti aikuisilla myöhäsvaiheen munuaispotilailla, joilla oli anuria, puoliintumisaika oli noin 25 tuntia dialyysien välisenä aikana ja 3,1 tuntia dialyysin aikana.

Tavanomaisen 4 tuntia kestävä dialyysin aikana poistui 51 % levetirasetaamista.

### Maksan vajaatoiminta

Lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta merkittävästi levetirasetaamin puhdistumaan. Useimmilla vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla levetirasetaamin puhdistuma on pienentynyt yli 50 %, mikä johtuu samanaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

### Pediatriset potilaat

#### *Lapset (4–12-vuotiaat)*

Levetirasetaamin farmakokinetiikkaa lapsipotilailla laskimonsisäisen annon jälkeen ei ole tutkittu. Levetirasetaamin farmakokineettisten ominaisuuksien, farmakokinetiikan aikuisilla laskimonsisäisen annon jälkeen ja lapsilla suun kautta annon jälkeen perusteella altistuksen (AUC) levetirasetaamille oletetaan olevan samanlainen 4–12-vuotiailla lapsilla laskimonsisäisen ja suun kautta annon jälkeen.

Levetirasetaamin puoliintumisaika epilepsiaa sairastavilla lapsilla (6–12-vuotiailla) oli 6,0 tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen (20 mg/kg) jälkeen. Potilaan painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi kuin aikuisilla epilepsiapotilailla.

Levetirasetaami imeytyi nopeasti epilepsiaa sairastavilla lapsilla (4–12-vuotiailla) toistuvan oraalisesta annostelun jälkeen (20–60 mg/kg/vrk). Huippupitoisuus plasmassa havaittiin 0,5–1 tunnin kuluttua annostelun jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa ja AUC-arvo kasvoivat lineaarisesti ja annoksesta riippuvaisesti. Eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 5 tuntia. Näennäinen puhdistuma oli 1,1 ml/min/kg.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmaantunut erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisten farmakologisten turvallisuustutkimusten eikä genotoksisuus- tai karsinogeenisuuskokeiden perusteella. Haittavaikutukset, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin rotilla ja vähäisemmässä määrin myös hiirillä, olivat adaptaatioon viittaavia maksamuutoksia, kuten maksan painon nousu ja keskilohkon hypertrofia sekä rasvakertymät ja kohonnut plasman maksaentsyymiarvot; eläinten altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Rotilla annokseen 1800 mg/kg/vrk saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan (mg/m<sup>2</sup>) tai altistuksen perusteella) vanhemmilla ja F1-sukupolvella ei havaittu haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen liittyviin toimintoihin.

Rotilla tehtiin kaksi alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 400 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 3600 mg/kg/vrk. Annoksella 3600 mg/kg/vrk vain toisessa näistä kahdesta alkion ja sikiön kehitystä selvittävästä tutkimuksesta sikiön painon vähäiseen vähenemiseen liittyi luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolleisuuteen kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien esiintyvyys ollut lisääntynyt. Tiineille naarasrotille haitaton annos (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) oli 3600 mg/kg/vrk (12 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna) ja sikiöille 1200 mg/kg/vrk.

Kaniineilla tehtiin neljä alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 200 mg/kg/vrk, 600 mg/kg/vrk, 800 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Annos 1800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta, ja sikiön painon laskuun liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. Haitaton annos (NOAEL) oli emoille < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja 1 800 mg/kg/vrk. Haitaton annos (NOAEL) F0-naaraille, samoin kuin F1-jälkeläisten eloonjäännin, kasvun ja kehityksen kannalta vieroitukseen saakka, oli  $\geq$  1 800 mg/kg/vrk (6 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla ja koirilla tehdyt eläintutkimukset osoittivat, että haitallisia vaikutuksia ei havaittu missään tavallisissa kehittymisen tai henkisen kypsymisen loppuarvoissa annoksilla aina 1800 mg/kg/vrk saakka (6–17 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Mateverin käyttö tuoteinformaation mukaisesti ei todennäköisesti aiheuta haittaa ympäristölle (ks. kohta 6.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumasetatitrihydraatti  
Etikkahappo, väkevä  
Natriumkloridi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

Mikrobiologisesti katsoen tuote tulee käyttää välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Ne eivät normaalisti saa olla enempää kuin 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jollei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.  
Laimennetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 ml:n injektiopullo (tyyppi I), jossa on bromobutyyylitulppa ja joka on suljettu alumiinisulkimella.  
Yksi kotelo sisältää 10 pulloa.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Katso taulukosta 1 Matever-konsentraatin suositeltu valmistus ja annostelu, jotta kokonaisvuorokausiannokseksi saadaan 500 mg, 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg levetirasetaamia kahtena annoksena.

Taulukko 1. Matever-konsentraatin valmistus ja annostelu

Annos	Tarvittava määrä	Laimentimen määrä	Infuusioaika	Antotiheys	Kokonaisvuorokausiannos
250 mg	2,5 ml (puolet 5 ml:n pullosta)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	500 mg/vrk
500 mg	5 ml (yksi 5 ml:n pullo)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	1000 mg/vrk
1000 mg	10 ml (kaksi 5 ml:n pulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	2000 mg/vrk
1500 mg	15 ml (kolme 5 ml:n pulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	3000 mg/vrk

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä.

Matever-konsentraatti oli fysikaalisesti yhteensopiva ja kemiallisesti stabiili, kun sitä sekoitettiin seuraavien laimentimien kanssa, ainakin 24 tunnin ajan ja säilytettyinä PVC-pusseissa kontrolloidussa huoneenlämpötilassa 15–25 °C.

Laimentimet:

- natriumkloridi-injektioneste 9 mg/ml (0,9 %)
- laktatoitu Ringerin injektioneste
- dekstroosi-injektioneste 50 mg/ml (5 %)

Lääkevalmistetta, jossa on havaittavissa hiukkasia tai värinmuutosta, ei tule käyttää.  
Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/11/711/030

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 3. lokakuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. kesäkuuta 2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

### ***Infuusiokonsentraatti, liuosta varten***

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

### ***Kalvopäällysteiset tabletit***

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT**

Reseptilääke

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET>**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Vaatimukset määräaikaisten turvallisuuskatsauksien tälle lääkkeelle on asetettu olevassa luettelossa unionin viitepäiviä (EURD lista) säädetään 107c (7) direktiivin 2001/83 / EY ja mahdolliset myöhemmät muutokset julkaistaan Euroopan lääkealan www-portaalia.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**20, 30, 50, 60, 100 tabletin kotelo**  
**200 (2 x 100) tabletin monipakkaus [BLUE BOX –TEKSTILLÄ]**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
levetirasetami

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levetirasetamia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää paraoranssia (E110). Lisätietoja pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

20 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
50 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia  
Monipakkaus: 200 (koostuu kahdesta 100 tabletin pakkauksesta) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Kreikka  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Matever 250 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**100 tabletin sisäpakkaus 200 (2 x 100) tabletin monipakkausta varten [ILMAN BLUE BOX – TEKSTIÄ]**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
levetirasetaami

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levetirasetaamia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää paraoranssia (E110). Lisätietoja pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 kalvopäällysteistä tablettia.  
Monipakkauksen osia ei voi myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Kreikka  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/711/006

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Matever 250 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Alumiini/ PVC/PE/PVDC -läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
levetirasetaami

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pharmathen S.A.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 tabletin kotelo**  
**200 (2 x 100) tabletin monipakkaus [BLUE BOX –TEKSTILLÄ]**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 500 mg kalvopäällysteiset tabletit  
levetirasetami

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levetirasetamia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 kalvopäällysteistä tablettia  
20 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
50 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia  
120 kalvopäällysteistä tablettia  
Monipakkaus: 200 (koostuu kahdesta 100 tabletin pakkauksesta) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Kreikka  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Matever 500 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**100 tabletin sisäpakkaus 200 (2 x 100) tabletin monipakkausta varten [ILMAN BLUE BOX – TEKSTIÄ]**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 500 mg kalvopäällysteiset tabletit  
levetirasetaami

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levetirasetaamia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 kalvopäällysteistä tablettia.  
Monipakkauksen osia ei voi myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Kreikka  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/711/014

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Matever 500 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Alumiini/ PVC/PE/PVDC -läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 500 mg kalvopäällysteiset tabletit  
levetirasetaami

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pharmathen S.A.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 tabletin kotelo**  
**200 (2 x 100) tabletin monipakkaus [BLUE BOX –TEKSTILLÄ]**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 750 mg kalvopäällysteiset tabletit  
levetirasetaami

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 750 mg levetirasetaamia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää paraoranssia (E110). Lisätietoja pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

20 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
50 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
80 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia  
120 kalvopäällysteistä tablettia  
Monipakkaus: 200 (koostuu kahdesta 100 tabletin pakkauksesta) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Kreikka  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Matever 750 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**100 tabletin sisäpakkaus 200 (2 x 100) tabletin monipakkausta varten [ILMAN BLUE BOX – TEKSTIÄ]**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 750 mg kalvopäällysteiset tabletit  
levetirasetaami

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 750 mg levetirasetaamia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää paraoranssia (E110). Lisätietoja pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 kalvopäällysteistä tablettia.  
Monipakkauksen osia ei voi myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Kreikka  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/711/022

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Matever 750 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Alumiini/ PVC/PE/PVDC -läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 750 mg kalvopäällysteiset tabletit  
levetirasetaami

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pharmathen S.A.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**10, 20, 30, 50, 60, 100 tabletin kotelo**  
**200 (2 x 100) tabletin monipakkaus [BLUE BOX –TEKSTILLÄ]**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
levetirasetaami

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg levetirasetaamia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Lisätietoja pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 kalvopäällysteistä tablettia  
20 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
50 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
100 kalvopäällysteistä tablettia  
Monipakkaus: 200 (koostuu kahdesta 100 tabletin pakkauksesta) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Kreikka  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Matever 1000 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**100 tabletin sisäpakkaus 200 (2 x 100) tabletin monipakkausta varten [ILMAN BLUE BOX – TEKSTIÄ]**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
levetirasetami

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 000 mg levetirasetamia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Lisätietoja pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 kalvopäällysteistä tablettia.  
Monipakkauksen osia ei voi myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREIITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Kreikka  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/711/029

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Matever 1000 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Alumiini/ PVC/PE/PVDC -läpipainopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
levetirasetaami

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pharmathen S.A.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**10 injektiopullon kotelo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Matever 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
levetirasetaami

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg/5 ml levetirasetaamia.  
Yksi ml sisältää 100 mg levetirasetaamia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää väkevää etikkahappoa, injektionesteisiin käytettävää vettä, natriumasetaattitrihydraattia, natriumkloridia. Lisätietoja pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

500 mg/5 ml

10 injektiopulloa infuusiokonsentraattia, liuosta varten

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Käytä välittömästi laimentamisen jälkeen.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei erityisiä säilytysohjeita ennen käyttövalmiiksi saattamista. Laimentamisen jälkeen infuusioliuos säilyy muuttumattomana 24 tuntia 2 °C - 8 °C (jääkaapissa).

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmathen S.A.  
6, Dervenakion str.  
Pallini 15351, Attiki, Kreikka  
Tel.: +30 210 66 04 300  
Email: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/711/030

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Matever 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:**

**5 ml:n injektiopullo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Matever 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
levetirasetaami  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Käytä välittömästi laimentamisen jälkeen.

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ**

500 mg/5 ml

**6. MUUTA**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

**Matever 250 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Matever 500 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Matever 750 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Matever 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit**

levetirasetaami

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Matever on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mateveria
3. Miten Mateveria otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mateverin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Matever on ja mihin sitä käytetään**

Levetirasetaami on epilepsialääke (lääke, jota käytetään epilepsia-kohtausten hoitoon).

Mateveria käytetään

- ainoana lääkkeenä tietyn epilepsiatyyppin diagnoosin äskettäin saaneille aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille. Epilepsia on sairaus, jossa potilas saa toistuvia kouristuskohtauksia. Levetirasetaamia käytetään epilepsiassa, jossa kohtaus vaikuttaa ensin vain toiseen aivopuoliskoon mutta saattaa sen jälkeen laajentua suuremmalle alueella kummassakin aivopuoliskossa (paikallisalkuinen kohtaus, joka voi olla sekundaarisesti yleistyvä tai yleistymätön). Lääkäri on määrännyt sinulle levetirasetaamia kohtausten lukumäärän vähentämiseksi.
- lisälääkkeenä muiden epilepsialääkkeiden kanssa
  - paikallisalkuisten (yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille ja vauvoille 1 kuukauden iästä lähtien
  - myoklonisten kohtausten (lyhyiden, sähköiskumaisten lihaksen tai lihasryhmän nykäysten) hoitoon nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastaville aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille
  - suoraan yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten (suurten kohtausten, myös tajunnanmenetyksen) hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia (epilepsiatyyppi, jonka arvellaan olevan periytyvä).

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mateveria**

#### **Älä ota Mateveria**

- jos olet allerginen levetirasetaamille, pyrrolidonijohdoksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

## **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Mateveria

- Jos sinulla on munuaissairaus, noudata lääkärin antamia ohjeita. Hän saattaa päättää, että annostasi pitää muuttaa.
- Jos havaitset lapsen kasvun hidastumista tai odottamatonta puberteetin kehittymistä, ota yhteyttä lääkäriin.
- Pienellä määrällä epilepsialääkkeiden, mukaan lukien Mateverin, käyttäjistä on todettu itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta ja itsemurhasta). Jos sinulla on masennuksen oireita ja/tai itsemurha-ajatuksia, ota yhteyttä lääkäriisi.
- Jos sinulla on todettu tai suvussasi esiintyy sydämen rytmihäiriöitä (näkyvät sydänsähkökäyrässä) tai jos sinulla on sairaus ja/tai saat hoitoa, joka altistaa sydämen rytmihäiriöille tai suolatasapainon häiriöille.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi tai kestää muutamaa päivää kauemmin:

- Poikkeavat ajatukset, ärtyneisyys tai epätavallinen aggressiivisuus, tai jos sinä tai perheesi ja ystäväsi huomaatte merkittäviä muutoksia mielialassasi tai käyttäytymisessäsi.
- Epilepsian paheneminen  
Kouristuskohtaukset voivat harvinaisissa tapauksissa pahentua tai niitä voi esiintyä aiempaa useammin, pääasiassa ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annoksen suurentamisen jälkeen. Jos sairastat hyvin harvinaista varhaislapsuudessa alkavan epilepsian muotoa (epilepsia, johon liittyy SCN8A:n mutaatioita), joka aiheuttaa useita erityyppisiä kohtauksia ja taitojen menettämistä, saatat huomata, että kouristuskohtaukset jatkuvat tai pahenevat hoidon aikana.

Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä uusista oireista Matever-valmisteen käytön aikana, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

## **Lapset ja nuoret**

- Matever ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille ainoana lääkkeenä (monoterapiana).

## **Muut lääkevalmisteet ja Matever**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota makrogolia (ulostuslääkettä) levetirasetaamiannosta edeltävän tai sitä seuraavan tunnin aikana, koska tämä voi vähentää hoidon tehoa.

## **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri pitää sitä huolellisen arvioinnin jälkeen tarpeellisenä.

Lääkkeen käyttöä ei pidä keskeyttää keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Synnynäisten epämuodostumien riskiä syntymättömälle lapsellesi ei voida täysin sulkea pois. Imettämistä ei suositella hoidon aikana.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Matever voi heikentää kykyäsi ajaa autoa tai käyttää työvälineitä tai koneita, sillä se saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Tämä on todennäköisempää hoidon alussa tai annosta suurennettaessa. Sinun tulee välttää autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että kykyysi tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

## **Matever 250 mg, 750 mg tabletit sisältävät paraoranssia (E110)**

Paraoranssiväriaine (E110) voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Muut Matever -tablettivahvuudet eivät sisällä tätä väriainetta.

### **Matever 1000 mg tabletit sisältävät laktoosia**

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Muut Matever-tablettivahvuudet eivät sisällä laktoosia.

### **3. Miten Mateveria otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ota lääkärin antamien ohjeiden mukainen määrä tabletteja.

Mateveria otetaan kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla, aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

#### ***Käyttö lisälääkkeenä ja ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille)***

- **Aikuisille ( $\geq 18$  -vuotiaille) ja 12–17-vuotiaille nuorille (paino  $\geq 50$  kg):**  
Suositeltu annos: 1000 mg–3000 mg joka päivä.  
Kun aloitat Matever-valmisteen käytön, lääkäri määrää sinulle kahden viikon ajaksi **pienemmän annoksen** ennen pienimmän päivittäisen annoksen käytön aloittamista.  
*Esimerkki: jos vuorokausiannoksesi on tarkoitus olla 1000 mg, pienennetty aloitusannoksesi on yksi 250 mg:n vahvuinen tabletti aamulla ja yksi 250 mg:n vahvuinen tabletti illalla; 2 viikon jälkeen annos nostetaan vähitellen 1000 mg:aan vuorokaudessa.*
- **12–17-vuotiaille nuorille (paino  $\leq 50$  kg):**  
Lääkäri määrää sopivimman Matever-lääkemuodon painon ja annoksen perusteella.
- **Annos 1–23 kuukauden ikäisille vauvoille ja 2–11-vuotiaille lapsille (paino  $< 50$  kg):**  
Lääkäri määrää sopivimman Matever-lääkemuodon iän, painon ja annoksen perusteella.

Levetirasetaami 100 mg/ml oraaliliuos on sopivampi lääkemuohto imeväisikäisille, alle 6-vuotiaille lapsille ja alle 50 kg:n painoisille lapsille ja nuorille (6–17-vuotiaille) sekä silloin kun annostuksesta ei saada tableteilla tarkkaa.

#### **Antotapa**

Nielaise Matever-tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä).

Voit ottaa Matever-tabletit aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Levetirasetaami saattaa maistua suussa kitkerältä.

#### **Hoidon kesto**

- Mateveria käytetään pitkäaikaisesti. Jatka lääkkeen käyttöä niin pitkään kuin lääkärisi on neuvonut.
- Älä lopeta hoitoasi ilman lääkärin ohjeita, sillä tämä voi lisätä kohtausten määrää.

#### **Jos otat enemmän Mateveria kuin sinun pitäisi**

Mateverin yliannoksesta mahdollisesti aiheutuvia haittavaikutuksia ovat uneliaisuus, kiihtyneisyys, aggressiivisuus, vireystilan heikkeneminen, hengityksen lamaantuminen ja kooma.

Ota yhteys lääkäriisi, jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi. Lääkäri määrittelee yliannostuksen parhaan hoitotavan.

#### **Jos unohdat ottaa Mateverin**

Ota yhteys lääkäriisi, jos unohdat yhden tai useamman annoksen.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

#### **Jos lopetat Mateverin oton**

Jos lääkitys lopetetaan Mateverin käyttö pitää lopettaa asteittain, jotta vältetään kohtausten lisääntyminen.

Jos lääkärisi päättää, että Matever-hoito lopetetaan, hän antaa ohjeet siitä, miten lääkitys lopetetaan vähitellen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Kerro heti lääkärille tai mene lähimmälle päivystyspoliklinikalle, jos sinulla ilmenee seuraavaa:**

- heikkous, pyörrytyksen tunne tai huimaus tai hengitysvaikeus, sillä nämä saattavat olla vakavan allergisen (anafylaktisen) reaktion merkkejä
- kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turpoaminen (Quincken edeema)
- nuhakuumeen kaltaiset oireet ja kasvoihottuma, joka leviää laajemmalle ja johon liittyy korkea kuume; verikokein todettava maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen ja tiettyntyyppisten valkosolujen määrän suureneminen (eosinofilia) ja imusolmukkeiden suureneminen (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, DRESS)
- sellaiset oireet kuten pieni virtsamäärä, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, sekavuus ja säärtien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus, koska nämä voivat olla merkkejä munuaistoiminnan äkillisestä heikkenemisestä
- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä läiskiltä (keskellä tummia täpliä, joita ympäröi vaaleampi alue sekä tummarenkainen reunus) (*erythema multiforme*)
- laajalle levinnyt rakkulainen ihottuma ja ihon hilseily, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*)
- vaikeampi ihottuma aiheuttaen ihon kuoriutumista yli 30 %:n alueella kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)
- vakavien mielenterveysmuutosten merkit tai joku lähimmäisesi huomaa sinulla sekavuutta, uneliaisuutta, muistinmenetystä, muistin heikkenemistä (muistamattomuutta), epänormaalia käytöstä tai muita hermostoon liittyviä merkkejä, mukaan lukien pakkoliikkeet tai hallitsemattomat liikkeet. Nämä voivat olla aivosairauden (enkefalopatian) merkkejä.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja huimaus. Hoidon alussa tai annosta suurennettaessa jotkut haittavaikutuksista, kuten uneliaisuus, väsymys ja huimaus, voivat olla yleisempiä. Nämä haittavaikutukset kuitenkin lievittyvät ajan kuluessa.

**Hyvin yleiset:** saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä

- nenänielun tulehdus
- uneliaisuus, päänsärky.

**Yleiset:** saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- syömishäiriö (ruokahaluttomuus)
- masennus, vihamielisyys tai aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus tai ärtyneisyys
- kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus (epävakauden tunne), letargia (energian- ja innokkuuden puute), vapina (tahdosta riippumaton)
- kiertohuimaus
- yskä
- vatsakipu, ripuli, ruoansulatusvaivat, oksentelu, pahoinvointi
- ihottuma
- voimattomuus/väsymys.

**Melko harvinaiset:** saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- verihiutalemäärän pieneneminen, valkosolumäärän pieneneminen
- painonlasku, painonnousu
- itsemurhayritys ja itsemurha-ajatukset, mielenterveyshäiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuus, paniikkikohtaus, tunteiden epävakaisuus / mielialanvaihtelut, kiihtyneisyys
- muistinmenetys, muistin heikkeneminen (muistamattomuus), haparointi, tuntoharha (ihon kihelmöinti), tarkkaavaisuuden häiriintyminen (keskittymiskyvyn menetys)
- kaksoiskuvat, näön sumeneminen
- maksan toimintakokeiden suurentuneet/epänormaalit arvot
- hiustenlähtö, ihottuma, kutina
- lihasheikkous, lihaskipu
- vamma.

**Harvinaiset:** saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta

- infektio
- kaikkien verisolutyypin määrän väheneminen
- vaikeat allergiset reaktiot (DRESS, anafylaktinen reaktio [vaikea ja merkittävä allerginen reaktio], Quincken edeema [kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turpoaminen])
- veren natriumpitoisuuden aleneminen
- itsemurha, persoonallisuushäiriöt (käyttäytymisongelmat), poikkeava ajattelu (ajattelun hitaus, keskittymisvaikeus)
- delirium
- enkefalopatia (katso yksityiskohtainen kuvaus oireista kohdasta ”Kerro heti lääkärille”)
- kouristuskohotukset voivat pahentua tai niitä voi esiintyä aiempaa useammin
- pään, ylävartalon ja raajojen lihasten hallitsematon nytkähtely, pakkoliikkeet, lihastoiminnan ylivilkkaus
- sydänrytmin muutos (sydänsähkökäyrässä)
- haimatulehdus
- maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
- munuaistoiminnan äkillinen heikkeneminen
- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä läiskiltä (keskellä tummia täpliä, joita ympäröi vaaleampi alue sekä tummarenkainen reunus) (*erythema multiforme*), laajalle levinnyt rakkulainen ihottuma ja ihon hilseily, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*), sekä vaikeampi muoto, joka aiheuttaa ihon kuoriutumista yli 30 %:n alueella kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)
- rbdomyolyyysi (lihaskudoksen hajoaminen) ja rbdomyolyyysiin liittyvä veren kreatiiniinipitoisuuden suureneminen. Näitä ilmenee merkitsevästi enemmän japanilaispotilailla kuin muilla potilailla
- ontuminen tai kävelyvaikeudet
- seuraavien yhdistelmä: kuume, lihasjäykkyys, epävakaa verenpaine ja sydämen syke, sekavuus, matala tajunnantaso (voivat olla merkkejä pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymä -nimisestä tilasta). Näitä ilmenee merkitsevästi enemmän japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

**Hyvin harvinaiset:** saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta

- toistuvat ei-toivotut ajatukset tai tuntemukset tai tarve toistaa jotakin toimintaa (pakko-oireinen häiriö).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Mateverin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Matever sisältää

Vaikuttava aine on levetirasetami.

Yksi Matever 250 mg tabletti sisältää 250 mg levetirasetamia.

Yksi Matever 500 mg tabletti sisältää 500 mg levetirasetamia.

Yksi Matever 750 mg tabletti sisältää 750 mg levetirasetamia.

Yksi Matever 1000 mg tabletti sisältää 1000 mg levetirasetamia.

Muut aineet ovat:

Tablettiydin: kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni (tyyppi A), hydroksiipropyyliselluloosa (L)

250 mg:

Kalvopäällyste: hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), talkki, propyleeniglykoli (E1520), väriaineet\*.

500 mg:

Kalvopäällyste: hydroksiipropyyliselluloosa (E463), hypromelloosi (E464), propyleeniglykoli (E1520), sorbiinihappo (E200), sorbitaanimonoo-oleaatti (E494), titaanidioksidi (E171), vaniliini, väriaineet\*.

750 mg:

Kalvopäällyste: hypromelloosi (E464), makrogoli /PEG 4000, titaanidioksidi (E171), väriaineet\*.

1000 mg:

Kalvopäällyste: hypromelloosi (E464), laktoosimonohydraatti, makrogoli /PEG 4000, titaanidioksidi (E171).

\* Väriaineet ovat:

250 mg tabletti: indigokarmiini (E132), paraoranssi (E110), kinoliinikeltainen alumiinilakka (E104)

500 mg tabletti: kinoliinikeltainen alumiinilakka (E104)

750 mg tabletti: indigokarmiinalumiinilakka (E132), paraoranssi (E110), punainen rautaoksidi (E172)

1000 mg tabletti: (ei väriaineita)

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Matever 250 mg: Kalvopäällysteiset tabletit ovat sinisiä, soikean muotoisia, kaksoiskuperia.

Matever 500 mg: Kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikean muotoisia, kaksoiskuperia.

Matever 750 mg: Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikean muotoisia, kaksoiskuperia.

Matever 1000 mg: Kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, soikean muotoisia, kaksoiskuperia.

Valkoinen läpinäkymätön PVC/PE/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus pahvilaatikossa.

Matever-tabletit toimitetaan läpipainopakkauksessa pahvikotelon sisälle pakattuina seuraavissa pakkauskoissa:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 ja monipakkaus 200 (koostuu kahdesta 100 tabletin pakkauksesta) kalvopäällysteistä tablettia.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 ja monipakkaus 200 (koostuu kahdesta 100 tabletin pakkauksesta) kalvopäällysteistä tablettia.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 ja monipakkaus 200 (koostuu kahdesta 100 tabletin pakkauksesta) kalvopäällysteistä tablettia.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 ja monipakkaus 200 (koostuu kahdesta 100 tabletin pakkauksesta) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistajat**

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

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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



**Eesti (Estonia)**  
SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Alvogen ehf.  
Tel: +354 522 2900

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

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

**Latvija**  
SIA ELVIM  
Tel: +371 67808450

**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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkastettu viimeksi  
Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU/ETA-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Matever 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten** levetirasetaami

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Matever on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Mateveria
3. Miten Mateveria annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mateverin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Matever on ja mihin sitä käytetään**

Levetirasetaami on epilepsialääke (lääke, jota käytetään epilepsia-kohtausten hoitoon).

Mateveria käytetään

- ainoana lääkkeenä tietyin epilepsiatyypin diagnoosin äskettäin saaneille aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille. Epilepsia on sairaus, jossa potilas saa toistuvia kouristuskohtauksia. Levetirasetaamia käytetään epilepsiassa, jossa kohtaus vaikuttaa ensin vain toiseen aivopuoliskoon mutta saattaa sen jälkeen laajentua suuremmalle alueella kummassakin aivopuoliskossa (paikallisalkuinen kohtaus, joka voi olla sekundaarisesti yleistynvä tai yleistymätön). Lääkäri on määrännyt sinulle levetirasetaamia kohtausten lukumäärän vähentämiseksi.
- lisälääkkeenä muiden epilepsialääkkeiden kanssa:
  - paikallisalkuisten (yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 4-vuotiaille lapsille
  - myoklonisten kohtausten (lyhyiden, sähköiskumaisten lihaksen tai lihasryhmän nykäysten) hoitoon nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastaville aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille
  - suoraan yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten (suurten kohtausten, myös tajunnanmenetyksen) hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia (epilepsiatyyppi, jonka arvellaan olevan periytyvä).

Matever-infuusiokonsentraatti on vaihtoehto potilaille, kun suun kautta otettavan Matever-epilepsialääkkeen ottaminen ei ole tilapäisesti mahdollista.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Mateveria**

##### **Älä käytä Mateveria**

- jos olet allerginen levetirasetaamille, pyrrolidonijohdoksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Mateveria

- Jos sinulla on munuaissairaus, noudata lääkärin antamia ohjeita. Hän saattaa päättää, että annostasi pitää muuttaa.
- Jos havaitset lapsen kasvun hidastumista tai odottamatonta puberteetin kehittymistä, ota yhteyttä lääkäriin.
- Pienellä määrällä epilepsialääkkeiden, mukaan lukien Mateverin, käyttäjistä on todettu itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta ja itsemurhasta). Jos sinulla on masennuksen oireita ja/tai itsemurha-ajatuksia, ota yhteyttä lääkäriisi.
- Jos sinulla on todettu tai suvussasi esiintyy sydämen rytmihäiriöitä (näkyvät sydänsähkökäyrässä) tai jos sinulla on sairaus ja/tai saat hoitoa, joka altistaa sydämen rytmihäiriöille tai suolatasapainon häiriöille.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi tai kestää muutamaa päivää kauemmin:

- Poikkeavat ajatukset, ärtyneisyys tai epätavallinen aggressiivisuus, tai jos sinä tai perheesi ja ystäväsi huomaatte merkittäviä muutoksia mielialassasi tai käyttäytymisessäsi.
- Epilepsian paheneminen  
Kouristuskohtaukset voivat harvinaisissa tapauksissa pahentua tai niitä voi esiintyä aiempaa useammin, pääasiassa ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annoksen suurentamisen jälkeen. Jos sairastat hyvin harvinaista varhaislapsuudessa alkavan epilepsian muotoa (epilepsia, johon liittyy SCN8A:n mutaatioita), joka aiheuttaa useita erityyppisiä kohtauksia ja taitojen menettämistä, saatat huomata, että kouristuskohtaukset jatkuvat tai pahenevat hoidon aikana.

Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä uusista oireista Matever-valmisteen käytön aikana, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

### **Lapset ja nuoret**

- Matever ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille ainoana lääkkeenä (monoterapiana).

### **Muut lääkevalmisteet ja Matever**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, mukaan lukien ilman reseptiä saatavat lääkkeet.

Älä ota makrogolia (ulostuslääkettä) levetirasetaamiannosta edeltävän tai sitä seuraavan tunnin aikana, koska tämä voi vähentää hoidon tehoa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri pitää sitä huolellisen arvioinnin jälkeen tarpeellisenä.

Lääkkeen käyttöä ei pidä keskeyttää keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Synnynnäisten epämuodostumien riskiä syntymättömälle lapsellesi ei voida täysin sulkea pois.

Imettämistä ei suositella hoidon aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Matever voi heikentää kykyäsi ajaa autoa tai käyttää työvälineitä tai koneita, sillä se saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Tämä on todennäköisempää hoidon alussa tai annosta suurennettaessa. Sinun tulee välttää autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että kykyysi tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

### **Matever sisältää natriumia**

Tämä lääke sisältää 57,21 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per enimmäiskerta-annos. Tämä vastaa 2,86 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

### 3. Miten Mateveria annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Mateverin sinulle laskimoon annettavana infuusiona. Mateveria annetaan kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla, aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Laskimoon annettava lääkekuoto on vaihtoehto suun kautta annettavalle lääkekuodolle. Voit siirtyä kalvopäällysteisistä tableteista tai oraaliliuoksesta laskimoon annettavaan lääkekuotoon tai päinvastoin suoraan ilman annosmuutoksia. Päivittäinen kokonaisannoksesi ja annosteluväli säilyvät samana.

#### ***Käyttö lisälääkkeenä ja ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille)***

#### **Aikuisille (≥ 18-vuotiaille) ja 12–17-vuotiaille nuorille (paino ≥ 50 kg):**

Suositteltu annos: 1 000–3 000 mg joka päivä.

Kun aloitat Matever-valmisteen käytön, lääkäri määrää sinulle kahden viikon ajaksi **pienemmän annoksen** ennen pienimmän päivittäisen annoksen käytön aloittamista.

#### **Annos 4–11-vuotiaille lapsille ja 12–17-vuotiaille nuorille (paino < 50 kg):**

Suositteltu annos: 20 mg/kg–60 mg/kg joka päivä.

#### **Antotapa ja –reitti**

Matever annetaan laskimoon. Matever suositusannos on laimennettava vähintään 100 millilitraan yhteensopivaa liuosta ja infusoidaan 15 minuutin aikana.

Kohdassa 6 on tarkemmat ohjeet lääkäreille ja sairaanhoitajille koskien Mateverin oikeaa käyttöä.

#### **Hoidon kesto**

- Levettirasetaamin annosta laskimonsisäisesti pidempään kuin 4 vuorokauden ajan ei ole kokemusta.

#### **Jos lopetat Mateverin käytön**

Jos lääkitys lopetetaan (tämä koskee myös muita epilepsialääkkeitä), Mateverin käyttö pitää lopettaa asteittain, jotta vältetään kohtausten lisääntyminen. Jos lääkärisi päättää, että Matever-hoito lopetetaan, hän antaa ohjeet siitä, miten lääkitys lopetetaan vähitellen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Kerro heti lääkärille tai mene lähimmälle päivystyspoliklinikalle, jos sinulla ilmenee seuraavaa:**

- heikkous, pyörrytyksen tunne tai huimaus tai hengitysvaikeus, sillä nämä saattavat olla vakavan allergisen (anafylaktisen) reaktion merkkejä
- kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turpoaminen (Quincken edeema)
- nuhakuumeen kaltaiset oireet ja kasvoihottuma, joka leviää laajemmalle ja johon liittyy korkea kuume; verikokein todettava maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen ja tiettyntyyppisten valkosolujen määrän suureneminen (eosinofilia) ja imusolmukkeiden suureneminen (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, DRESS)
- sellaiset oireet kuten pieni virtsamäärä, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, sekavuus ja säärtien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus, koska nämä voivat olla merkkejä munuaistoiminnan äkillisestä heikkenemisestä
- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä läiskiltä (keskellä tummia täpliä, joita ympäröi vaaleampi alue sekä tummarenkainen reunus) (*erythema multiforme*)

- laajalle levinnyt rakkulainen ihottuma ja ihon hilseily, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*)
- vaikeampi ihottuma aiheuttaen ihon kuoriutumista yli 30 %:n alueella kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)
- vakavien mielenterveysmuutosten merkit tai joku lähimmäisesi huomaa sinulla sekavuutta, uneliaisuutta, muistinmenetystä, muistin heikkenemistä (muistamattomuutta), epänormaalia käytöstä tai muita hermostoon liittyviä merkkejä, mukaan lukien pakkoliikkeet tai hallitsemattomat liikkeet. Nämä voivat olla aivosairauden (enkefalopatian) merkkejä.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja huimaus. Hoidon alussa tai annosta suurennettaessa jotkut haittavaikutuksista, kuten uneliaisuus, väsymys ja huimaus, voivat olla yleisempiä. Nämä haittavaikutukset kuitenkin lievittyvät ajan kuluessa.

**Hyvin yleiset:** saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä

- nenänielun tulehdus
- uneliaisuus, päänsärky.

**Yleiset:** saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- syömishäiriö (ruokahaluttomuus)
- masennus, vihamielisyys tai aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus tai ärtyneisyys
- kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus (epävakaan tunne), letargia (energian- ja innokkuuden puute), vapina (tahdosta riippumaton)
- kiertohuimaus
- yskä
- vatsakipu, ripuli, ruoansulatusvaivat, oksentelu, pahoinvointi
- ihottuma
- voimattomuus/väsymys.

**Melko harvinaiset:** saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- verihiihtämäärän pieneneminen, valkosolumäärän pieneneminen
- painonlasku, painonnousu
- itsemurhayritys ja itsemurha-ajatukset, mielenterveyshäiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuus, paniikkikohtaus, tunteiden epävakaisuus / mielialanvaihtelut, kiihtyneisyys
- muistinmenetys, muistin heikkeneminen (muistamattomuus), haparointi, tuntoharha (ihon kihelmöinti), tarkkaavaisuuden häiriintyminen (keskittymiskyvyn menetys)
- kaksoiskuvat, näön sumeneminen
- maksan toimintakokeiden suurentuneet/epänormaalit arvot
- hiustenlähtö, ihottuma, kutina
- lihasheikkous, lihaskipu
- vamma.

**Harvinaiset:** saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta

- infektio
- kaikkien verisolutyypien määrän väheneminen
- vaikeat allergiset reaktiot (DRESS, anafylaktinen reaktio [vaikea ja merkittävä allerginen reaktio], Quincken edeema [kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turpoaminen])
- veren natriumpitoisuuden aleneminen
- itsemurha, persoonallisuushäiriöt (käyttäytymisongelmat), poikkeava ajattelu (ajattelun hitaus, keskittymisvaikeus)
- delirium
- enkefalopatia (katso yksityiskohtainen kuvaus oireista kohdasta ”Kerro heti lääkärille”)
- kouristuskohdaukset voivat pahentua tai niitä voi esiintyä aiempaa useammin

- pään, ylävartalon ja raajojen lihasten hallitsematon nytkähtely, pakkoliikkeet, lihastoiminnan ylivilkkaus
- sydänrytmin muutos (sydänsähkökäyrässä)
- haimatulehdus
- maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
- munuaistoiminnan äkillinen heikkeneminen
- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä läiskiltä (keskellä tummia täpliä, joita ympäröi vaaleampi alue sekä tummarenkainen reunus) (*erythema multiforme*), laajalle levinnyt rakkulainen ihottuma ja ihon hilseily, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*), sekä vaikeampi muoto, joka aiheuttaa ihon kuoriutumista yli 30 %:n alueella kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)
- rabdomyolyysi (lihaskudoksen hajoaminen) ja rabdomyolyysiin liittyvä veren kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen. Näitä ilmenee merkitsevästi enemmän japanilaispotilailla kuin muilla potilailla
- ontuminen tai kävelyvaikeudet
- seuraavien yhdistelmä: kuume, lihasjäykkyys, epävakaata verenpaine ja sydämen syke, sekavuus, matala tajunnantaso (voivat olla merkkejä pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymä -nimisestä tilasta). Näitä ilmenee merkitsevästi enemmän japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

**Hyvin harvinaiset:** saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta

- toistuvat ei-toivotut ajatukset tai tuntemukset tai tarve toistaa jotakin toimintaa (pakko-oireinen häiriö).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Mateverin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullossa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Matever sisältää**

Vaikuttava aine on levetirasetaami. Yksi millilitra infuusioliuosta sisältää 100 mg levetirasetaamia. Muut aineet ovat: natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Matever-infuusiokonsentraatti liuosta varten on kirkas, väritön ja steriili neste.

Matever-infuusiokonsentraattia sisältävät 5 ml:n injektiopullot on pakattu 10 injektiopullon koteloihin.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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**

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

**Lietuva**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Luxembourg/Luxemburg**

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

**Magyarország**

Onkogen Kft.

Tel.: +36 70 310 1163

**Malta**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Nederland**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Norge**

Pharmathen S.A.

Tlf: +30 210 66 04 300

**Österreich**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Polska**

Pharmathen S.A.

Tel.: +30 210 66 04 300

**Portugal**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**România**

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

**Slovenija**

Lenis farmacevtika d.o.o

Tel.: +386 1 235 07 00

**Slovenská republika**

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.

Tel: +420 220 400 391

**Suomi/Finland**

Orion Corporation

Puh/Tel: +358 10 4261

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Orion Pharma AB  
 Tel: +46 8 623 6440

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkastettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>

-----  
 -

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**

Ohjeet Mateverin oikeasta käytöstä on annettu kohdassa 3.

Yksi Matever-konsentraattipullo sisältää 500 mg levetirasetaamia (5 ml:aa 100 mg/ml konsentraattia). Katso taulukosta 1 Matever-konsentraatin suositeltu valmistus ja annostelu, jotta kokonaisvuorokausiannokseksi saadaan 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg tai 3 000 mg levetirasetaamia kahtena annoksena.

Taulukko 1. Matever-konsentraatin valmistus ja annostelu

Annos	Tarvittava määrä	Laimentimen määrä	Infuusioaika	Antotiheys	Kokonaisvuorokausiannos
250 mg	2,5 ml (puolet 5 ml:n pullosta)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	500 mg/vrk
500 mg	5 ml (yksi 5 ml:n pullo)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	1 000 mg/vrk
1 000 mg	10 ml (kaksi 5 ml:n pulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	2 000 mg/vrk
1 500 mg	15 ml (kolme 5 ml:n pulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	3 000 mg/vrk

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä.

Käytön aikainen säilytysaika: Mikrobiologisesti katsoen tuote tulee käyttää välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Ne eivät normaalisti ole enempää kuin 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jollei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Matever-konsentraatti oli fysikaalisesti yhteensopiva ja kemiallisesti stabiili, kun sitä sekoitettiin seuraavien liuottimien kanssa, ainakin 24 tunnin ajan ja säilytettynä PVC-pusseissa kontrolloidussa huoneenlämpötilassa 15–25 °C.

Laimentimet:

- natriumkloridi-injektioneste 9 mg/ml (0,9 %)
- laktatoitu Ringerin injektioneste
- dekstroosi-injektioneste 50 mg/ml (5 %)