

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Matever 250 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,0025 mg bojila sunset yellow FCF aluminium lake (E110).

Matever 500 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

Matever 750 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,08 mg bojila *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110).

Matever 1000 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3,8 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Matever 250 mg filmom obložene tablete

Plave, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete

Matever 500 mg filmom obložene tablete

Žute, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete.

Matever 750 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete.

Matever 1000 mg filmom obložene tablete

Bijele, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Matever je indiciran kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih i adolescenata od 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom.

Matever je indiciran kao dodatna terapija

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi od navršenog 1. mjeseca života s epilepsijom.
- u liječenju miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od navršene 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.
- u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od navršene 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Parcijalni napadaji

Preporučena doza za monoterapiju (od 16. godine života) i dodatnu terapiju je ista; kao što je navedeno u nastavku.

Sve indikacije

Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više

Početna terapijska doza iznosi 500 mg dva puta na dan. Tom dozom može se započeti prvog dana liječenja. Međutim, može se dati niža početna doza od 250 mg dva puta na dan na temelju procjene liječnika o smanjenju napadaja naspram potencijalnih nuspojava. Doza se može povećati na 500 mg dva puta na dan nakon dva tjedna.

Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti lijeka, dnevna doza može se povećati do 1 500 mg dva puta na dan. Doza se može povećavati ili smanjivati za po 250 mg ili 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna.

Adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine manje od 50 kg i djeca od 1. mjeseca starosti

Liječnik treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik, vrstu pakiranja i jačinu lijeka u skladu s tjelesnom težinom, dobi i dozom. Vidjeti dio *Pedijatrijska populacija* za prilagodbu doze ovisno o tjelesnoj težini.

Prekid liječenja

Ako treba prekinuti liječenje levetiracetamom, preporučuje se postupni prekid (npr. u odraslih i adolescenata tjelesne težine veće od 50 kg: smanjenje za 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna; u dojenčadi starije od 6 mjeseci, djece i adolescenata tjelesne težine manje od 50 kg: smanjenje doze ne smije biti veće od 10 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna; u dojenčadi (mlađe od 6 mjeseci): smanjenje doze ne smije biti veće od 7 mg/kg dva puta dnevno svaka dva tjedna).

Posebne populacije

Stariji (65 godina i stariji)

U starijih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom preporučuje se prilagođavanje doze (vidjeti “Oštećenje bubrega” ispod).

Oštećenje bubrega

Dnevna doza određuje se za svakog bolesnika pojedinačno u skladu s bubrežnom funkcijom.

Za odrasle bolesnike prilagodite dozu prema sljedećoj tablici. Da biste mogli upotrijebiti ovu tablicu za doziranje, potrebna je procjena bolesnikova klirensa kreatinina (CL_{cr}) u ml/min. Klirens kreatinina u ml/min može se procijeniti iz serumskog kreatinina (mg/dl), za odrasle i adolescente teške 50 kg ili više, pomoću sljedeće formule:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{dob (godine)}] \times \text{težina (kg)}}{72 \times \text{kreatinin u serumu (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ za žene})$$

Potom se klirens kreatinina prilagodi za površinu tijela (PT) prema sljedećem:

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

Prilagođavanje doze za odrasle bolesnike i adolescente teške više od 50 kg s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Doza i učestalost
Normalna bubrežna funkcija	≥ 80	500 do 1 500 mg dva puta na dan
Blago oštećenje	50-79	500 do 1 000 mg dva puta na dan
Umjereno oštećenje	30-49	250 do 750 mg dva puta na dan
Teško oštećenje	< 30	250 do 500 mg dva puta na dan
Bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi ⁽¹⁾	-	500 do 1 000 mg jedanput na dan ⁽²⁾

⁽¹⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 750 mg.

⁽²⁾ Nakon dijalize preporučuje se dopunska doza od 250 ili 500 mg.

Kod djece s oštećenjem bubrega treba prilagoditi dozu levetiracetama s obzirom na bubrežnu funkciju jer je klirens levetiracetama povezan s bubrežnom funkcijom. Ta preporuka zasnovana je na ispitivanju u odraslih bolesnika s oštećenjem bubrega.

Klirens kreatinina u ml/min/1,73 m² može se za mlade adolescente, djecu i dojenčad procijeniti iz vrijednosti serumskoga kreatinina (mg/dl) s pomoću sljedeće formule (Schwartzova formula):

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

$k_s = 0,45$ za dojenčad do 1. godine života rođene u terminu; $k_s = 0,55$ za djecu mlađu od 13 godina i za adolescente ženskog spola; $k_s = 0,7$ za adolescente muškog spola

Prilagođavanje doze kod dojenčadi, djece i adolescenata s manje od 50 kg tjelesne težine s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Doza i učestalost primjene ⁽¹⁾	
		Dojenčad od 1 do manje od 6 mjeseci	Dojenčad od 6 do 23 mjeseca, djeca i adolescenti teški manje od 50 kg
Normalna bubrežna funkcija	≥ 80	7 do 21 mg/kg (0,07 do 0,21 ml/kg) dva puta na dan	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dva puta na dan
Blago oštećenje	50 -79	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) dva puta na dan	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dva puta na dan
Umjereno oštećenje	30 - 49	3,5 do 10,5 mg/kg (0,035 do 0,105 ml/kg) dva puta na dan	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dva puta na dan
Teško oštećenje	< 30	3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg) dva puta na dan	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dva puta na dan
Bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi	--	7 do 14 mg/kg (0,07 do 0,14 ml/kg) jedanput na dan (2) (4)	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) jedanput na dan (3) (5)

⁽¹⁾ Za doze ispod 250 mg, za doze koje nisu višekratnici 250 mg, gdje preporučeno doziranje ne može biti postignuto uzimanjem većeg broja tableta i kod bolesnika koji ne mogu gutati tablete treba koristiti levetiracetam oralnu otopinu.

⁽²⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

⁽³⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽⁴⁾ Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 3,5 do 7 mg/kg (0,035 do 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg).

Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije potrebno prilagođavanje doze. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre, klirens kreatinina može lažno pokazati niži stupanj bubrežne insuficijencije. Stoga se preporučuje 50%-tno smanjenje dnevne doze održavanja ako je klirens kreatinina < 60 ml/min/1,73 m².

Pedijatrijska populacija

Liječnik treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik, vrstu pakiranja i jačinu lijeka u skladu s dobi, tjelesnom težinom i dozom.

Farmaceutski oblik tableta nije prilagođena za primjenu kod dojenčadi i djece mlađe od 6 godina. Najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u toj populaciji je oralna otopina. Ujedno, dostupne doze tableta nisu prikladne za početak liječenja u djece lakše od 25 kg, u bolesnika koji ne mogu gutati tablete ili za davanje doza manjih od 250 mg. U svim tim slučajevima treba upotrijebiti oralnu otopinu.

Monoterapija

Kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina sigurnost i djelotvornost lijeka Matever nije dokazana.

Nema dostupnih podataka.

Adolescenti (starosti 16 i 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarne generalizacije s novodijagnosticiranom epilepsijom.

Vidjeti dio iznad Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više.

Dodatna terapija za dojenčad u dobi od 6. do 23. mjeseca, djecu (2 do 11 godina) i adolescente (12 do 17 godina) s manje od 50 kg tjelesne težine

Oralna otopina je najprikladniji farmaceutski oblik za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina.

U djece od 6 godina i starije, Levetiracetam oralnu otopinu treba primijenjivati za doze ispod 250 mg, za doze koje nisu višekratnici 250 mg gdje preporučeno doziranje ne može biti postignuto uzimanjem većeg broja tableta te u bolesnika koji ne mogu gutati tablete.

Za sve indikacije treba koristiti najnižu učinkovitu dozu. Početna doza za dijete ili adolescenta od 25 kg treba biti 250 mg dva puta na dan uz maksimalnu dozu od 750 mg dva puta na dan.

Doza u djece od 50 kg ili više jednaka je kao u odraslih za sve indikacije.

Vidjeti dio iznad Odrasli (≥ 18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više za sve indikacije.

Dodatna terapija za dojenčad u dobi od navršenog 1. mjeseca do manje od 6 mjeseci

Oralna otopina je oblik za primjenu kod dojenčadi.

Način primjene

Filmom obložene tablete uzimaju se peroralno, progutaju se s dovoljnom količinom tekućine, a mogu se uzeti sa ili bez hrane. Nakon peroralne primjene može se očekivati gorak okus levetiracetama.

Dnevna doza primjenjuje se podijeljeno u dvije jednake doze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neki drugi pirolidonski derivat ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega može biti potrebno prilagođavanje doze Matevera. U bolesnika s teško oštećenom jetrenom funkcijom treba odrediti funkciju bubrega prije odabira doze (vidjeti dio 4.2).

Akutno oštećenje bubrega

Primjena levetiracetama vrlo je rijetko bila povezana s akutnim oštećenjem bubrega, a može se pojaviti u rasponu od nekoliko dana do nekoliko mjeseci od početka primjene.

Krvna slika

Opisani su rijetki slučajevi smanjenog broja krvnih stanica (neutropenija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija) koji su povezani s primjenom levetiracetama, obično na početku liječenja. Preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku u bolesnika koji imaju značajnu slabost, vrućicu, ponavljajuće infekcije ili poremećaje koagulacije (dio 4.8).

Samoubojstvo

Samoubojstvo, pokušaj samoubojstva te samoubilačke ideje i ponašanje bili su prijavljivani kod bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima (uključujući levetiracetam). Metaanaliza randomiziranih placebo kontroliranih studija antiepileptičkih lijekova pokazala je mali porast rizika samoubilačkih misli i ponašanja. Mehanizam tog rizika je nepoznat.

Stoga se kod bolesnika moraju pratiti znakovi depresije i/ili samoubilačke ideje i ponašanje te razmotriti prikladan oblik liječenja. Bolesnicima (i njihovim starateljima) treba savjetovati da potraže medicinski savjet ako se pojave znakovi depresije i/ili samoubilačke ideje ili ponašanja.

Abnormalna i agresivna ponašanja

Levetiracetam može uzrokovati psihotične simptome i poremećaje u ponašanju, uključujući razdražljivost i agresivnost. Bolesnike liječene levetiracetamom potrebno je nadzirati radi razvoja psihijatrijskih znakova koji ukazuju na važne promjene raspoloženja i/ili osobnosti. Ako se takva ponašanja primijete, potrebno je razmotriti prilagodbu ili postupni prekid liječenja. Ako se razmatra prekid liječenja, molimo pogledajte dio 4.2.

Pogoršanje napadaja

Kao i kod drugih vrsta antiepileptičkih lijekova, primjena levetiracetama u rijetkim slučajevima može dovesti do egzacerbacije učestalosti ili težine napadaja. Ovaj paradoksalni učinak uglavnom je prijavljen unutar mjesec dana nakon početka primjene ili povećanja doze levetiracetama te je bio reverzibilan nakon prekida primjene lijeka ili smanjenja doze. Bolesnike treba savjetovati da se u slučaju pogoršanja epilepsije odmah obrate liječniku. Nedostatak djelotvornosti ili pogoršanje napadaja zabilježeni su na primjer u bolesnika s epilepsijom povezanom s mutacijama alfa podjedinice 8 naponom kontroliranog natrijevog kanala (SCN8A).

Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi produljenja QT intervala na EKG-u. Potrebno je oprezno primjenjivati levetiracetam u bolesnika s produljenjem QTc-intervalu, u bolesnika istodobno liječenih lijekovima koji utječu na QTc-interval ili u bolesnika s relevantnim od ranije postojećim srčanim bolestima ili poremećajima elektrolita.

Pedijatrijska populacija

Farmaceutski oblik tableta nije prilagođena za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina.

Dostupni podaci o primjeni ovog lijeka u djece nisu pokazali da utječe na rast i pubertet. Međutim, nisu poznati dugoročni učinci kod djece na učenje, inteligenciju, rast, endokrinu funkciju, pubertet i reproduktivnu sposobnost.

Pomoćne tvari

Matever 250 mg, 750mg filmom obložene tablete sadrži bojilo E110 koje može izazvati alergijske reakcije.

Matever 1000 mg filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antiepileptici

Rezultati kliničkih studija na odraslim bolesnicima prije stavljanja lijeka u promet pokazuju da levetiracetam ne utječe na serumske koncentracije postojećih antiepileptika (fenitoin, karbamazepin, valproična kiselina, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin i primidon) te da ti antiepileptici ne utječu na farmakokinetiku levetiracetama.

Kako ni u odraslih, tako ni u pedijatrijskih bolesnika koji su dobivali do 60 mg/kg/dan levetiracetama, nema dokaza o klinički značajnim interakcijama s lijekovima.

Na temelju retrospektivne ocjene farmakokinetičkih interakcija u djece i adolescenata s epilepsijom (4 do 17 godina) potvrđeno je da dodatno oralno liječenje levetiracetamom ne utječe na ravnotežne

serumske koncentracije istodobno primijenjenog karbamazepina i valproata. Međutim, podaci su pokazali da antiepileptici koji induciraju enzimsku aktivnost kod djece povisuju klirens levetiracetama za 20%. Prilagođavanje doze nije potrebno.

Probenecid

Probenecid (500 mg četiri puta na dan), inhibitor bubrežne tubularne sekrecije, inhibira bubrežni klirens glavnog metabolita levetiracetama, ali ne i samog levetiracetama. Koncentracija tog metabolita ipak ostaje niska.

Metotreksat

Pri istodobnoj primjeni levetiracetama i metotreksata prijavljeno je smanjenje klirensa metotreksata što uzrokuje povišenu/produljenu koncentraciju metotreksata u krvi do potencijalno toksičnih razina. Razine metotreksata i levetiracetama u krvi treba pažljivo pratiti u bolesnika istodobno liječenih s ova dva lijeka.

Oralni kontraceptivi i druge farmakokinetičke interakcije

Levetiracetam primijenjen u dozi od 1 000 mg na dan nije utjecao na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinil-estradiola i levonorgestrela); endokrini pokazatelji (luteinizirajući hormon i progesteron) ostali su nepromijenjeni. Levetiracetam u dozi od 2 000 mg na dan nije utjecao na farmakokinetiku digoksina i varfarina; protrombinsko vrijeme ostalo je nepromijenjeno. Primjena levetiracetama zajedno s digoksinom, oralnim kontraceptivima i varfarinom nije utjecala na farmakokinetiku levetiracetama.

Laksativi

Postoje izolirane prijave smanjenja djelotvornosti levetiracetama kada se osmotski laksativ makrogol istodobno primjenjuje s oralnim levetiracetamom. Stoga se makrogol ne smije uzimati oralno jedan sat prije i jedan sat nakon uzimanja levetiracetama.

Hrana i alkohol

Hrana ne utječe na opseg apsorpcije levetiracetama, ali blago smanjuje brzinu apsorpcije. Ne postoje podaci o interakciji levetiracetama s alkoholom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati specijalist. Liječenje levetiracetamom treba razmotriti kada žena planira trudnoću. Kao kod svih antiepileptičnih lijekova, potrebno je izbjegavati iznenadni prekid terapije levetiracetamom jer to može uzrokovati probojne napadaje koji bi mogli imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete. Poželjna je monoterapija kad god je to moguće jer bi terapija kombinacijama antiepileptika mogla biti povezana s većim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o dotičnim antiepilepticima.

Trudnoća

Velika količina podataka nakon stavljanja lijeka u promet o trudnicama koje su bile izložene monoterapiji levetiracetamom (više od njih 1 800 od kojih su više od 1 500 bile izložene levetiracetamu tijekom prvog trimestra trudnoće) ne ukazuje na povećanje rizika za velike kongenitalne malformacije. Dostupni su samo ograničeni podaci o neurološkom razvoju djece izložene monoterapiji lijekom levetiracetama *in utero*. Međutim, trenutna epidemiološka ispitivanja (na približno 100 djece) ne ukazuju na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja ili kašnjenja u razvoju.

Levetiracetam se može koristiti u trudnoći ako se nakon pažljive procjene smatra da je to klinički neophodno. U takvom slučaju se preporučuje najniža učinkovita doza.

Fiziološke promjene za vrijeme trudnoće mogu utjecati na koncentraciju levetiracetama. Tijekom trudnoće su primijećena sniženja koncentracija levetiracetama u plazmi. To smanjenje koncentracije bilo je više izraženo tijekom trećeg trimestra (do 60% u odnosu na bazičnu koncentraciju prije trudnoće). Mora se omogućiti prikladno kliničko vođenje trudnica koje uzimaju levetiracetam.

Dojenje

Levetiracetam se izlučuje u majčino mlijeko pa se dojenje ne preporučuje. Međutim, ako je liječenje levetiracetamom potrebno tijekom dojenja, treba procijeniti omjer koristi i rizika liječenja uzimajući u obzir važnost dojenja.

Plodnost

U studijama provedenim na životinjama nije utvrđen utjecaj na plodnost (vidjeti dio 5.3). Nema dostupnih kliničkih podataka, a mogući rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Levetiracetam malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima . Uslijed mogućih razlika u osjetljivosti među pojedincima u nekih bolesnika može se javiti somnolencija ili drugi simptomi vezani za središnji živčani sustav, osobito na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Stoga je kod takvih bolesnika potreban oprez kada obavljaju poslove koji zahtijevaju vještinu, kao što je upravljanje vozilima i strojevima. Bolesnicima se savjetuje da ne upravljaju vozilima i strojevima sve dok se ne ustanovi da im sposobnost za obavljanje tih aktivnosti nije narušena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su nazofaringitis, somnolencija, glavobolja, umor i omaglica. Profil štetnog događaja opisan niže temelji se na analizi zbirnih placebom kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je liječeno s levetiracetamom ukupno 3 416 bolesnika. Ti podaci dopunjeni su s podacima iz odgovarajućih ispitivanja otvorenog produžetka o primjeni levetiracetama, kao i postmarketinškim iskustvima. Sigurnosni profil levetiracetama uglavnom je sličan u svim starosnim skupinama (odrasli i pedijatrijski bolesnici) i u svim odobrenim indikacijama epilepsije.

Tabeliran popis nuspojava

Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih studija (odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad starija od 1 mjeseca) ili iskustva nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u sljedećoj tablici s obzirom na organski sustav i učestalost. Nuspojave su prikazane u padajućem nizu s obzirom na ozbiljnost i njihova učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>	Nazofaringitis			Infekcija	
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza	
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁽¹⁾ , preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksiju)	
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	hiponatrijemija	
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>		Depresija, netrpeljivost/agresivnost, anksioznost, nesanica, nervoza/razdražljivost	Pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, psihotični poremećaj, poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, konfuzno stanje, napadaj panike, labilnost afekta/promjene raspoloženja, agitacija	Počinjeno samoubojstvo, poremećaj osobnosti, poremećaj mišljenja, delirij	Opsesivno-kompulzivni poremećaj ⁽²⁾
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaji koordinacije/ataksija, parestezija, smetnje u koncentraciji	Koreoatetoza, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hoda, encefalopatija, pogoršanje napadaja, neuroleptični maligni sindrom ⁽³⁾	
<u>Poremećaji oka</u>			Diplopija, zamagljen vid		
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		Vrtoglavica			
<u>Srčani</u>				Produljen QT	

<u>poremećaji</u>				interval na elektrokardiogra mu	
<u>MedDRA, klasifikacij a organskih sustava</u>	Kategorija učestalosti				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>		Kašalj			
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>		Bol u trbuhu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis	
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>			Abnormalni nalazi jetrene funkcije	Zatajenje jetre, hepatitis	
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		Osip	Alopecija, ekcem, pruritis,	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, multiformni eritem	
<u>Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>			Mišićna slabost, mijalgija	Rabdomioliza i povišena kreatin fosfokinaza u krvi ⁽³⁾	
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>				Akutno oštećenje bubrega	
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>		Astenija/umor			
<u>Ozljede, trovanja i procedural ne komplikaci je</u>			Ozljeda		

(1) Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.

(2) Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi razvoja opsesivno-kompulzivnih poremećaja (OKP-a) u bolesnika s OKP-om ili psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti.

(3) Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla

Opis izdvojenih nuspojava

Multisistemske reakcije preosjetljivosti na lijek

Multisistemske reakcije preosjetljivosti na lijek (tzv. reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, od engl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) rijetko su prijavljivane u bolesnika liječenih levetiracetamom. Kliničke manifestacije mogu se razviti od 2 do 8 tjedana nakon početka liječenja. Te su reakcije različite izraženosti, ali se obično javljaju s vrućicom, osipom, edemom lica, limfadenopatijama, hematološkim abnormalnostima i mogu biti povezane sa zahvaćenošću različitih organskih sustava, uglavnom jetre. Ako se posumnja na multisistemsku reakciju preosjetljivosti, treba prekinuti primjenu levetiracetama.

Rizik anoreksije veći je ako se levetiracetam uzima istodobno s topiramatom.

U nekoliko slučajeva alopecije utvrđen je oporavak nakon što je levetiracetam ukinut.

U nekim slučajevima pancitopenije utvrđena je supresija koštane srži.

Slučajevi encefalopatije općenito su se pojavljivali na početku liječenja (od nekoliko dana do nekoliko mjeseci) te su bili reverzibilni kada je liječenje prekinuto.

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 1 mjesec do manje od 4 godine, ukupno 190 bolesnika liječeno je s levetiracetamom u placebom kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. Šezdeset od tih bolesnika bilo je liječeno s levetiracetamom u placebom kontroliranim ispitivanjima. U bolesnika u dobi 4-16 godina, ukupno 645 bolesnika liječeno je s levetiracetamom u placebom kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. 233 od tih bolesnika bilo je liječeno s levetiracetamom u placebom kontroliranim ispitivanjima. U obje od tih pedijatrijskih dobnih skupina, ti podaci dopunjeni su s postmarketinškim iskustvom primjene levetiracetama.

Dodatno, 101 dojenče mlađe od 12 mjeseci bilo je izloženo lijeku u ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet. Nisu utvrđena nova sigurnosna pitanja vezana uz primjenu levetiracetama u dojenčadi mlađe od 12 mjeseci koja ima epilepsiju.

Profil nuspojava levetiracetama općenito je sličan u svim starosnim skupinama i u svim odobrenim indikacijama epilepsije. Sigurnosni rezultati u pedijatrijskih bolesnika u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bili su u skladu sa sigurnosim profilom levetiracetama u odraslih osim za nuspojave ponašanja i psihijatrijske nuspojave koje su bile češće u djece nego u odraslih. U djece i adolescenata u dobi 4 do 16 godina povraćanje (vrlo često, 11,2%), agitacija (često, 3,4%), promjene raspoloženja (često, 2,1%), labilnost afekta (često, 1,7%), agresija (često, 8,2%), poremećaj ponašanja (često, 5,6%) i letargija (često, 3,9%) bili su prijavljeni češće nego u drugim dobnim rasponima ili u cjelokupnom sigurnosnom profilu. U dojenčadi i djece u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine, razdražljivost (vrlo često, 11,7%) i poremećaji koordinacije (često, 3,3%) bili su prijavljeni češće nego u drugim dobnim skupinama ili u cjelokupnom sigurnosnom profilu.

Dvostruko-slijepa i placebom kontrolirana pedijatrijska studija o sigurnosti s neinferiornim dizajnom ocijenila je kognitivne i neuropsihološke učinke levetiracetama u djece od 4 do 16 godina starosti s parcijalnim napadajima. Zaključeno je da se levetiracetam u populaciji po protokolu nije razlikovao od placeba (nije bio inferioran) s obzirom na promjene od početnih vrijednosti rezultata testiranja dobivenih ljestvicom Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite. Rezultati ocjene funkcioniranja ponašanja i emocionalnog funkcioniranja uputili su na pogoršanje u smislu agresivnijeg ponašanja u skupini koja je uzimala levetiracetam, ocijenjenog na standardiziran i sistematičan način koristeći validirani instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) na standardiziran i sistematičan način. Međutim, u ispitanika koji su uzimali levetiracetam tijekom dugoročne, otvorene studije provedene praćenjem u prosjeku nije bilo pogoršanja bihevioralnog i emocionalnog funkcioniranja; osobito nije bilo pogoršanja pokazatelja agresivnog ponašanja u odnosu na početno stanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava :**navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kod predoziranja Matevera primijećena je somnolencija, agitacija, agresivnost, smanjena razina svijesti, depresija disanja i koma.

Postupak kod predoziranja

Nakon akutnog predoziranja, želudac se može isprazniti gastičnom lavezom ili izazivanjem povraćanja. Ne postoji specifični antidot za levetiracetam. Liječenje predoziranja je simptomatsko i može uključiti hemodijalizu. Ekstrakcijska učinkovitost dijalizatora je 60% za levetiracetam i 74% za njegov primarni metabolit.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX14.

Djelatna tvar, levetiracetam, jest derivat pirolidona (S-enantiomer α -etil-2-okso-1-pirolidin-acetamida), kemijski različit od postojećih antiepileptičkih djelatnih tvari.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja levetiracetama nije u potpunosti razriješen. Eksperimenti *in vitro* i *in vivo* pokazuju da levetiracetam ne utječe na osnovna svojstva stanica i normalnu neurotransmisiju. Studije *in vitro* pokazuju da levetiracetam utječe na razinu Ca^{2+} u neuronima na način da djelomično inhibira N-tip protoka Ca^{2+} i smanjuje otpuštanje Ca^{2+} iz skladišta u neuronima. Također djelomično poništava smanjenje GABA- i glicin-posredovanih protoka, inducirano cinkom i β -karbolinima. Nadalje, studijama *in vitro* pokazano je da se levetiracetam veže za specifično mjesto u moždanom tkivu glodavaca. Vezno je mjesto sinaptički vezikularni protein 2A, za koji se smatra da je uključen u fuziju vezikula i egzocitozu neurotransmitera. Levetiracetam i srodni analozi s različitim se afinitetom vežu za sinaptički vezikularni protein 2A, a to je, u mišjem modelu audiogene epilepsije, povezano s potencijalom zaštite od napada. Iz toga proizlazi da interakcija levetiracetama i sinaptičkog vezikularnog proteina 2A vjerojatno pridonosi antiepileptičkom mehanizmu djelovanja lijeka.

Farmakodinamički učinci

Levetiracetam štiti od napadaja kod velikog broja životinjskih modela parcijalnih i primarno generaliziranih napadaja te nema prokonvulzijske učinke. Primarni je metabolit neaktivan. Kod ljudi je njegova aktivnost u stanjima i parcijalne i generalizirane epilepsije (epileptiformno izbijanje/fotoparoksizmalni odgovor) potvrdila širok spektar farmakološkog profila levetiracetama.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dodatna terapija djelomičnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi od navršenog 1. mjeseca života nadalje koji pate od epilepsije.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u odraslih u 3 dvostruko slijepe i placebom kontrolirane studije gdje su bolesnici tokom liječenja 18 tjedana dobivali 1 000 mg, 2 000 mg ili 3 000 mg/dan, podjeljeno na dvije doze. Analizom zbirnih podataka utvrđeno je da je postotak bolesnika kod kojih je postignuto 50 %-tno ili više smanjenje od početne učestalosti djelomičnih napadaja tjedno uz konstantnu dozu (12/14 tjedana) bio 27,7% kod uzetih 1 000 mg, 31,6% kod uzetih 2 000 mg i 41,3% kod uzetih 3 000 mg levetiracetama te 12,6% kod uzimanja placeba.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika (4 do 16 godina života) djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko-slijepoj i placebom kontroliranoj studiji koja je trajala 14 dana i uključivala 198 bolesnika. Bolesnici su u toj studiji dobivali konstantnu dozu od 60 mg/kg/dan (doziranje dva puta na dan). U 44,6% bolesnika liječenih levetiracetamom i 19,6% bolesnika, koji su dobivali placebo zapaženo je 50 %-tno ili više smanjenje od početne učestalosti djelomičnih napadaja tjedno. S nastavkom dugotrajnog liječenja 11,4% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci, a 7,2% barem 1 godinu bez napadaja.

U pedijatrijskih bolesnika (1 mjesec do manje od 4 godine života), djelotvornost levetiracetama dokazana je dvostruko-slijepom i placebom kontroliranom studijom u 116 bolesnika, koji su lijek dobivali 5 dana. U toj je studiji bolesnicima propisana oralna otopina u dnevnoj dozi od 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ili 50 mg/kg prema shemi titriranja ovisnoj o dobi. Doza od 20 mg/kg/dan titrirana je do 40 mg/kg/dan u dojenčadi u dobi od jednog do manje od 6 mjeseci, a doza od 25 mg/kg/dan titrirana je do 50 mg/kg/dan u dojenčadi i djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 4 godine. Ukupna dnevna doza davala se kao podjeljena doza primjenjena dvaput dnevno. Primarna mjera učinkovitosti bila je stopa bolesnika s odgovorom (postotak bolesnika u kojih je dnevna prosječna učestalost napadaja smanjena za $\geq 50\%$ u odnosu na početno stanje) određena središnjim pregledavanjem 48-satnog video EEG-a od strane ocjenjivača koji nije znao tko je dobivao placebo, a tko lijek. Analizom djelotvornosti obuhvaćeno je 109 bolesnika u kojih je snimljen barem 24-satni EEG na početku i na kraju razdoblja procjene. Ocijenjeno je da je na liječenje odgovorilo 43,6% bolesnika koji su uzimali levetiracetam i 19,6% onih koji su uzimali placebo. Rezultati su bili konzistentni u svim dobnim skupinama. Dugoročno je liječenje pokazalo da 8,6% bolesnika nije imalo napadaje tijekom najmanje 6 mjeseci, a njih 7,8% nije imalo napadaje tijekom najmanje 1 godine. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima lijeku je bilo izloženo 35 dojenčadi mlađe od 1 godine s parcijalnim napadajima, a samo je njih 13 bilo u dobi < 6 mjeseci.

Monoterapija u liječenju djelomičnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u bolesnika od navršene 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama za samostalno liječenje dokazana je kod paralelnih grupa u dvostruko-slijepoj usporedbi neinferiornosti s karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (CR, controlled release) na 576 bolesnika u dobi od 16 godina ili starijih s novo- ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane djelomične napadaje ili samo generalizirane toničko-kloničke napadaje. Bolesnici su randomizirani za dobivanje 400 -1 200 mg karbamazepina s kontroliranim otpuštanjem (CR) na dan ili 1 000 -3 000 mg levetiracetama na dan, liječenje je trajalo do 121 tjedna, ovisno o odgovoru.

73,0% bolesnika liječenih levetiracetamom i 72,8% bolesnika liječenih karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (CR) bilo je šest mjeseci bez napadaja: prilagođena apsolutna razlika između liječenja bila je 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Više od pola ispitanika 12 mjeseci nije imalo napadaje (56,6% bolesnika koji su dobivali levetiracetam i 58,5% ispitanika koji su dobivali karbamazepin s kontroliranim otpuštanjem).

U studiji, koja je bila odraz kliničke prakse bilo je moguće prekinuti istodobno antiepileptičko liječenje u ograničenog broja bolesnika koji su odgovorili na dodatno liječenje levetiracetamom (36 od 69 odraslih bolesnika).

Dodatna terapija miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebom kontroliranoj 16-tjednoj studiji u koju su bili uključeni bolesnici od 12 godina života i stariji s idiopatskom generaliziranom epilepsijom s miokloničkim napadajima kod različitih sindroma. Većina bolesnika imala je juvenilnu miokloničku epilepsiju.

Primijenjena doza kod studije bila je 3 000 mg/dan podjeljeno na dvije doze.

58,3% bolesnika liječenih levetiracetamom i 23,3% bolesnika koji su dobivali placebo imalo je barem 50 %-tno smanjenje broja dana s miokloničkim napadajima tjedno. S nastavkom dugotrajnog liječenja 28,6% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci i 21,0% barem 1. godinu bez miokloničkih napadaja.

Dodatna terapija primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko-slijepoj i placebom kontroliranoj studiji u trajanju od 24 tjedna, koja je uključivala odrasle, adolescente i ograničeni broj djece s idiopatskom generaliziranom epilepsijom s primarno generaliziranim toničko-kloničkim (PGTK) napadajima kod različitih sindroma (juvenilna mioklonična epilepsija, epilepsija s apsansima dječje i juvenilne dobi ili epilepsija s grand mal napadajima kod buđenja). Doza levetiracetama u toj studiji bila je 3000 mg na dan za odrasle i adolescente a za djecu 60 mg/kg/dan, podjeljeno na dvije doze.

U 72,2% bolesnika liječenih levetiracetamom i 45,2% bolesnika koji su dobivali placebo primijećeno je 50 %-tno ili više smanjenje učestalosti PGTK napadaja tjedno. S nastavkom dugotrajnog liječenja 47,4% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci i 31,5% barem 1. godinu bez toničko-kloničkih napadaja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Levetiracetam je lako topiva i permeabilna tvar. Farmakokinetički profil je linearan, a varijabilnost je niska i među različitim bolesnicima, i za istog bolesnika. Ponovljena primjena ovog lijeka ne uzrokuje promjene klirensa. Nema dokaza da postoji značajna varijabilnost vezana uz spol, rasu ili cirkadijalni ritam. Farmakokinetički profil zdravih dobrovoljaca i bolesnika s epilepsijom jest komparabilan.

Uslijed potpune i linearne apsorpcije levetiracetama, moguće je na temelju oralne doze izražene u mg/kg tjelesne težine predvidjeti razinu lijeka u plazmi. Stoga nije potrebno praćenje razine levetiracetama u plazmi.

U odraslih i djece postoji značajna korelacija između koncentracija ovog lijeka u slini i u plazmi (omjer koncentracija u slini i plazmi je u rasponu od 1 do 1,7 za lijek u obliku oralne tablete te nakon 4 sata od uzimanja lijeka u obliku oralne otopine).

Odrasli i adolescenti

Apsorpcija

Levetiracetam se brzo apsorbira nakon peroralne primjene. Oralna apsolutna bioraspoloživost blizu je 100%.

Vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se 1,3 sata nakon uzimanja lijeka. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon dva dana doziranja dva puta na dan.

Vršna koncentracija (C_{max}) uglavnom je 31 µg/ml nakon jedne doze od 1 000 mg i 43 µg/ml nakon ponovljene doze od 1 000 mg dva puta na dan.

Opseg apsorpcije ne ovisi o dozi, niti se mijenja u prisutnosti hrane.

Distribucija

Nema podataka o raspodjeli ovog lijeka u tkivima kod ljudi.

Levetiracetam kao ni njegov primarni metabolit ne vežu se značajno za proteine plazme (<10%).

Volumen distribucije levetiracetama približno je 0,5 do 0,7 l/kg, što približno odgovara ukupnom volumenu tjelesne vode.

Biotransformacija

Levetiracetam se kod ljudi ne metabolizira značajno. Glavni je metabolički put (24% doze) enzimsko hidroliza acetamidne skupine. Nastajanje primarnog metabolita, ucb L057, nije ovisno o izoformama jetrenog citokroma P₄₅₀. Hidroliza acetamidne skupine odvija se u brojnim tkivima uključujući krvne stanice. Metabolit ucb L057 farmakološki je neaktivan.

Također su pronađena dva manje zastupljena metabolita. Jedan nastaje hidroksilacijom (1,6% doze), a drugi otvaranjem pirolidonskog prstena (0,9% doze). Ostali neidentificirani metaboliti odgovaraju samo 0,6% doze.

Interkonverzije enantiomera nisu utvrđene *in vivo* ni za levetiracetam ni za njegov glavni metabolit.

In vitro je pokazano da levetiracetam i njegov glavni metabolit ne inhibiraju aktivnost izoformi glavnog humanog citokroma P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronil transferaze (UGT1A1 i UGT1A6) i epoksid hidroksilaze. Leveteracetam ne utječe na glukuronidaciju valproične kiseline *in vitro*.

U kulturi ljudskih hepatocita levetiracetam je imao malen utjecaj ili nije imao utjecaja na CYP1A2, SULT1E1 ili UGT1A1. Leveteracetam je uzrokovao blagu indukciju CYP2B6 ili CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* podaci o interakciji s oralnim kontraceptivima, digoksinom i varfarinom upućuju na to da nije očekivana značajna indukcija enzima *in vivo*. Iz toga proizlazi da interakcija Matevera s drugim tvarima, i obrnuto, nije vjerojatna.

Eliminacija

Kod ljudi poluvijek levetiracetama u plazmi iznosi 7±1 sati i ne varira ovisno o dozi, putu primjene ili ponovljenoj primjeni. Srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa iznosi 0,96 ml/min/kg.

Levetiracetam se uglavnom izlučuje putem urina, i to 95% doze (približno 93% doze izluči se za 48 sati). Samo 0,3% doze izlučuje se fecesom.

Kumulativno izlučivanje levetiracetama i njegovog glavnog metabolita urinom iznosi 66% odnosno 24% doze tijekom prvih 48 sati.

Bubrežni klirens levetiracetama i ucb L057 jest 0,6, odnosno 4,2 ml/min/kg, što ukazuje da se levetiracetam izlučuje glomerularnom filtracijom nakon čega dolazi do tubularne reapsorpcije te da se glavni metabolit osim glomerularnom filtracijom izlučuje i aktivnom tubularnom sekrecijom. Eliminacija levetiracetama povezana je s klirensom kreatinina.

Starije osobe

U starijih osoba poluvijek u plazmi povećan je za oko 40% (10 do 11 sati), što je u svezi sa smanjenjem bubrežne funkcije unutar te populacije (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Prividni tjelesni klirens levetiracetama i njegovog glavnog metabolita povezan je s klirensom kreatinina. Stoga se preporučuje prilagođavanje dnevne doze održavanja Matevera s obzirom na klirens kreatinina u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U odraslih bolesnika s anuričnom krajnjom fazom bubrežne bolesti poluvijek iznosi približno 25 i 3,1 sati u razdoblju između dijalize, odnosno tijekom dijalize.

Frakcijsko uklanjanje levetiracetama iznosi 51% tijekom uobičajene četverosatne dijalize.

Oštećenje jetre

U osoba s blagim i umjerenim oštećenjem jetre klirens levetiracetama nije bitno promijenjen. U većine osoba s teškim oštećenjem jetre klirens levetiracetama smanjen je za više od 50% uslijed popratnog oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Djeca (4 do 12 godina)

Nakon primjene jedne oralne doze (20 mg/kg) u djece s epilepsijom (6 do 12 godina), poluvijek levetiracetama bio je 6,0 sati. Prividni tjelesni klirens korigiran za tjelesnu težinu bio je približno 30% veći nego u odraslih s epilepsijom.

Nakon ponovljene primjene oralne doze (20 do 60 mg/kg/na dan) u djece s epilepsijom (4 do 12 godina), levetiracetam se brzo apsorbira. Vršna koncentracija u plazmi postignuta je 0,5 do 1,0 sat nakon uzimanja lijeka. Za vršne koncentracije u plazmi i površinu ispod krivulje primijećena su linearna povećanja i proporcionalna s dozom. Poluvrijeme eliminacije iznosilo je oko 5 sati. Prividni tjelesni klirens bio je 1,1 ml/min/kg.

Dojenčad i djeca (1 mjesec do 4 godine)

Nakon primjene jedne doze (20 mg/kg) 100 mg/ml oralne otopine u djece s epilepsijom (1 mjesec do 4 godine), levetiracetam se brzo apsorbira te je vršna koncentracija u plazmi postignuta približno 1 sat nakon uzimanja lijeka. Farmakokinetički podaci ukazuju da je poluvrijeme života (5,3 h) kraće nego u odraslih (7,2 h), a prividni klirens (1,5 ml/min/kg) brži je nego u odraslih (0,96 ml/min/kg).

Farmakokinetička analiza populacije obavljena u bolesnika u dobi od 1 mjesec do 16 godina starosti pokazala je značajnu korelaciju tjelesne težine s prividnim klirensom (klirens se povećavao s porastom tjelesne težine) i s prividnim volumenom distribucije. Na oba pokazatelja utjecala je i dob. Taj je utjecaj bio izraženiji u mlađe dojenčadi i s porastom dobi je slabio, a oko 4. godine života postao je zanemariv.

U obje farmakokinetičke analize populacije prividni klirens levetiracetama se povećao za oko 20% kada se lijek davao istodobno s antiepileptikom koji inducira enzime.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Štetni učinci s mogućim značajem za kliničku primjenu koji nisu primijećeni tijekom kliničkih studija, a koji su nađeni kod štakora i u manjoj mjeri kod miševa izloženih razinama sličnim razinama izloženosti kod ljudi, bili su promjene jetre koje su upućivale na prilagodbeni odgovor kao na primjer povećana težina i centrilobularna hipertrofija, masna infiltracija jetre i povišene razine jetrenih enzima u plazmi.

Kod mužjaka i ženki štakora roditeljske i F1 generacije nisu primijećeni štetni učinci na plodnost ili na reprodukciju u dozama do 1 800 mg/kg/dan (6-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m² ili na osnovnu izloženost).

Provedene su dvije studije embrio-fetalnog razvoja (embryo-fetal development, EFD) u štakora s dozama od 400, 1 200 i 3 600 mg/kg/dan. Pri dozi od 3600 mg/kg/dan samo je u jednoj od dvije EFD studije uočeno blago smanjenje fetalne težine povezano s marginalnim porastom varijacija kostura/malih anomalija. Nije bilo utjecaja na smrtnost zametaka, niti se povećala pojavnost malformacija. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, razina pri kojoj se ne uočava štetni učinak) za gravidne štakorice iznosila je 3 600 mg/kg/dan, a za fetuse 1 200 mg/kg/dan (12-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m²).

Četiri studije embrio-fetalnog razvoja provedene su u kunića s dozama od 200, 600, 800, 1 200 i 1 800 mg/kg/dan. Doza od 1 800 mg/kg/dan izazvala je znatnu maternalnu toksičnost i smanjenje fetalne težine, povezane s povećanom pojavnosću fetusa s anomalijama srčano-žilnog sustava i kostura. NOAEL je za gravidne ženke iznosila <200 mg/kg/dan, a za fetuse 200 mg/kg/dan (što je jednako MRHD-u, Maximum Recommended Human Dose, izraženom u mg/m²).

Studija peri- i postnatalnog razvoja provedena je u štakora dozama levetiracetama od 70, 350 i 1 800 mg/kg/dan. NOAEL je iznosila ≥ 1 800 mg/kg/dan za F0 ženke te za preživljenje, rast i razvoj za F1 potomstvo do odbića (6-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m²).

Neonatalne i juvenilne studije na štakorima i psima pokazale su da nema nuspojava u uobičajenim mjerama ishoda razvoja ili sazrijevanja kod primjene doza do 1 800 mg/kg/dan (6-erostruka do 17-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m²).

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Primjena Matevera u skladu s informacijama o lijeku vjerojatno neće dovesti do neprihvatljivog učinka na okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
celuloza, mikrokristalična
krospovidon tipa A
hidroksipropilceluloza (L)

Film ovojnica

Matever 250 mg filmom obložene tablete

Sredstvo za oblaganje (plavi) se sastoji od:
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
talk
propilenglikol (E1520)
bojilo *indigo carmine aluminium lake* (E132)
bojilo *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110)
bojilo *quinoline yellow aluminium lake* (E104)

Matever 500 mg filmom obložene tablete

Sredstvo za oblaganje (žuti) se sastoji od:
hidroksipropilceluloza (E463)
hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
bojilo *quinoline yellow aluminium lake* (E104)
sorbitna kiselina (E200)
sorbitanmonooleat (E494)
titanijev dioksid (E171)
vanilin

Matever 750 mg filmom obložene tablete

Sredstvo za oblaganje (narančasta) se sastoji od:
hipromeloza (E464)
bojilo *indigo carmine aluminum lake* (E132)
bojilo *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110)
željezov oksid, crveni (E172)
makrogol/PEG 4000
titanijev dioksid (E171)

Matever 1000 mg filmom obložene tablete

Sredstvo za oblaganje (bijeli) se sastoji od:
hipromeloza (E464)
laktoza hidrat
makrogol/PEG 4000
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Matever 250 mg filmom obložene tablete

Aluminij/PVC/PE/PVDC blisteri umetnuti u kartonske kutije koje sadrže 20, 30, 50, 60, 100 i višestruka pakiranja koja sadrže 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Matever 500 mg filmom obložene tablete

Aluminij/PVC/PE/PVDC blisteri umetnuti u kartonske kutije koje sadrže 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 i višestruka pakiranja koja sadrže 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta.

Matever 750 mg filmom obložene tablete

Aluminij/PVC/PE/PVDC blisteri umetnuti u kartonske kutije koje sadrže 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 i višestruka pakiranja koja sadrže 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta.

Matever 1000 mg filmom obložene tablete

Aluminij/PVC/PE/PVDC blisteri umetnuti u kartonske kutije koje sadrže 10, 20, 30, 50, 60, 100 i višestruka pakiranja koja sadrže 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Matever 250 mg filmom obložene tablete

EU/1/11/711/001
EU/1/11/711/002
EU/1/11/711/003
EU/1/11/711/004
EU/1/11/711/005
EU/1/11/711/006

Matever 500 mg filmom obložene tablete

EU/1/11/711/007
EU/1/11/711/008
EU/1/11/711/009
EU/1/11/711/010
EU/1/11/711/011
EU/1/11/711/012
EU/1/11/711/013
EU/1/11/711/014

Matever 750 mg filmom obložene tablete

EU/1/11/711/015
EU/1/11/711/016
EU/1/11/711/017
EU/1/11/711/018
EU/1/11/711/019
EU/1/11/711/020
EU/1/11/711/021
EU/1/11/711/022

Matever 1000 mg filmom obložene tablete

EU/1/11/711/023
EU/1/11/711/024
EU/1/11/711/025
EU/1/11/711/026
EU/1/11/711/027
EU/1/11/711/028
EU/1/11/711/029

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. listopada 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. lipanj 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Matever 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.

Jedna bočica od 5 ml sadrži 500 mg levetiracetama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži 3,81 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistri, bezbojni koncentrat.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Matever je indiciran kao monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih i adolescenata od navršene 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom.

Matever je indiciran kao dodatna terapija

- u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine života s epilepsijom.
- u liječenju miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od navršene 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.
- u liječenju primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od navršene 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

Matever koncentrat je alternativa za bolesnike kod kojih oralna primjena privremeno nije moguća.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje Mateverom može se započeti intravenskom ili peroralnom primjenom.

Prijelaz na ili sa peroralne na intravensku primjenu može se učiniti izravno bez titracije. Treba zadržati ukupnu dnevnu dozu i učestalost primjene.

Parcijalni napadaji

Preporučena doza za monoterapiju (od 16. godine života) i dodatnu terapiju je ista; kao što je navedeno u nastavku.

Sve indikacije

Odrasli (≥ 18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više

Početna terapijska doza iznosi 500 mg dva puta na dan. Tom dozom može se započeti prvog dana liječenja. Međutim, može se dati niža početna doza od 250 mg dva puta na dan na temelju procjene liječnika o smanjenju napadaja naspram potencijalnih nuspojava. Doza se može povećati na 500 mg dva puta na dan nakon dva tjedna.

Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti lijeka, dnevna doza može se povećati do 1 500 mg dva puta na dan. Doza se može povećavati ili smanjivati za po 250 mg ili 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna.

Adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine manje od 50 kg i djeca od 4 godine starosti

Liječnik treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik, vrstu pakiranja i jačinu lijeka u skladu s tjelesnom težinom, dobi i dozom. Vidjeti dio *Pedijatrijska populacija* za prilagodbu doze ovisno o tjelesnoj težini.

Trajanje liječenja

Nema iskustva s levetiracetamom primijenjenim intravenski u razdoblju duljem od 4 dana.

Prekid liječenja

Ako treba prekinuti liječenje levetiracetamom, preporučuje se postupni prekid (npr. u odraslih i adolescenata tjelesne težine veće od 50 kg: smanjenje za 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna; u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 50 kg: smanjenje doze ne smije biti veće od 10 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna).

Posebne populacije

Stariji (65 godina i stariji)

U starijih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom preporučuje se prilagođavanje doze (vidjeti "Oštećenje bubrega" ispod).

Oštećenje bubrega

Dnevna doza određuje se za svakog bolesnika pojedinačno u skladu s bubrežnom funkcijom.

Za odrasle bolesnike prilagodite dozu prema sljedećoj tablici. Da biste mogli upotrijebiti ovu tablicu za doziranje, potrebna je procjena bolesnikova klirensa kreatinina (CL_{cr}) u ml/min. Klirens kreatinina u ml/min može se procijeniti iz serumskog kreatinina (mg/dl), za odrasle i adolescente teške 50 kg ili više, pomoću sljedeće formule:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{dob (godine)}] \times \text{težina (kg)}}{72 \times \text{kreatinin u serumu (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ za žene})$$

Potom se klirens kreatinina prilagodi za površinu tijela (PT) prema sljedećem:

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

Prilagođavanje doze za odrasle bolesnike i adolescente teške više od 50 kg s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Doza i učestalost
Normalna bubrežna funkcija	≥ 80	500 do 1 500 mg dva puta na dan
Blago oštećenje	50-79	500 do 1 000 mg dva puta na dan
Umjereno oštećenje	30-49	250 do 750 mg dva puta na dan
Teško oštećenje	< 30	250 do 500 mg dva puta na dan
Bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi ⁽¹⁾	-	500 do 1 000 mg jedanput na dan ⁽²⁾

⁽¹⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 750 mg.

⁽²⁾ Nakon dijalize preporučuje se dopunska doza od 250 ili 500 mg.

Kod djece s oštećenjem bubrega treba prilagoditi dozu levetiracetama s obzirom na bubrežnu funkciju jer je klirens levetiracetama povezan s bubrežnom funkcijom. Ta preporuka zasnovana je na ispitivanju u odraslih bolesnika s oštećenjem bubrega.

Klirens kreatinina u ml/min/1,73 m² može se za mlade adolescente i djecu procijeniti iz vrijednosti serumskoga kreatinina (mg/dl) s pomoću sljedeće formule (Schwartzova formula):

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

$k_s = 0,55$ za djecu mlađu od 13 godina i za adolescente ženskog spola; $k_s = 0,7$ za adolescente muškog spola

Prilagođavanje doze kod djece i adolescenata s manje od 50 kg tjelesne težine s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Doza i učestalost primjene
		Djeca od 4. godine i adolescenti teški manje od 50 kg
Normalna bubrežna funkcija	≥ 80	10 do 30 mg/kg (0,10 do 0,30 ml/kg) dva puta na dan
Blago oštećenje	50-79	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) dva puta na dan
Umjereno oštećenje	30-49	5 do 15 mg/kg (0,05 do 0,15 ml/kg) dva puta na dan
Teško oštećenje	< 30	5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg) dva puta na dan
Bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi	--	10 do 20 mg/kg (0,10 do 0,20 ml/kg) jedanput na dan ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽²⁾ Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 5 do 10 mg/kg (0,05 do 0,10 ml/kg).

Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije potrebno prilagođavanje doze. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre klirens kreatinina može lažno pokazati niži stupanj bubrežne insuficijencije. Stoga se preporučuje 50%-tno smanjenje dnevne doze održavanja ako je klirens kreatinina < 60 ml/min/1,73 m².

Pedijatrijska populacija

Liječnik treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik, vrstu pakiranja i jačinu lijeka u skladu s dobi, tjelesnom težinom i dozom.

Monoterapija

Kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina sigurnost i djelotvornost Matevera nije dokazana.

Nema dostupnih podataka.

Adolescenti (starosti 16 i 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarne generalizacije s novodijagnosticiranom epilepsijom

Vidjeti dio iznad Odrasli (≥ 18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više.

Dodatna terapija za djecu u dobi od 4 do 11 godina i adolescente (12 do 17 godina) s manje od 50 kg tjelesne težine

Početna terapijska doza iznosi 10 mg/kg dva puta na dan.

Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti lijeka, doza se može povećati do 30 mg/kg dva puta na dan. Promjena doze ne smije premašiti povećanja ili smanjenja za 10 mg/kg dva puta na dan svaka dva tjedna. Treba koristiti najmanju djelotvornu dozu za sve indikacije.

Doza u djece od 50 kg ili više jednaka je kao u odraslih za sve indikacije.

Vidjeti dio iznad Odrasli (≥ 18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više za sve indikacije.

Preporučene doze za djecu i adolescente:

Tjelesna težina	Početna doza: 10 mg/kg dva puta na dan	Najveća doza: 30 mg/kg dva puta na dan
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dva puta na dan	450 mg dva puta na dan
20 kg ⁽¹⁾	200 mg dva puta na dan	600 mg dva puta na dan
25 kg	250 mg dva puta na dan	750 mg dva puta na dan
Iznad 50 kg ⁽²⁾	500 mg dva puta na dan	1 500 mg dva puta na dan

⁽¹⁾ U djece od 25 kg ili manje liječenje je najbolje započeti s 100 mg/ml oralnom otopinom levetiracetama.

⁽²⁾ Doza u djece i adolescenata od 50 kg ili više jednaka je kao u odraslih.

Dodatna terapija za dojenčad i djecu mlađu od 4 godine

Sigurnost i djelotvornost Matever koncentrata za otopinu za infuziju u dojenčadi i djece mlađe od 4 godine nisu utvrđeni.

Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, no nema preporuka za doziranje.

Način primjene

Matever koncentrat je samo za intravensku primjenu i preporučena doza se mora razrijediti u najmanje 100 ml odgovarajuće otopine za razrjeđivanje i primjeniti intravenski kao 15-minutnu intravensku infuziju (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neki drugi pirolidonski derivat ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega može biti potrebno prilagođavanje doze levetiracetama. U bolesnika s teško oštećenom jetrenom funkcijom treba odrediti funkciju bubrega prije odabira doze (vidjeti dio 4.2).

Akutno oštećenje bubrega

Primjena levetiracetama vrlo je rijetko bila povezana s akutnim oštećenjem bubrega, a može se pojaviti u rasponu od nekoliko dana do nekoliko mjeseci od početka primjene.

Krvna slika

Opisani su rijetki slučajevi smanjenog broja krvnih stanica (neutropenija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija) koji su povezani s primjenom levetiracetama, obično na početku liječenja. Preporučuje se napraviti kompletnu krvnu sliku u bolesnika koji imaju značajnu slabost, vrućicu, ponavljajuće infekcije ili poremećaje koagulacije (dio 4.8).

Samoubojstvo

Samoubojstvo, pokušaj samoubojstva te samoubilačke ideje i ponašanje bili su prijavljivani kod bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima (uključujući levetiracetam). Metaanaliza randomiziranih placebom kontroliranih studija antiepileptičkih lijekova pokazala je mali porast rizika samoubilačkih misli i ponašanja. Mehanizam tog rizika je nepoznat.

Stoga sekod bolesnika moraju pratiti znakovi depresije i/ili samoubilačke ideje i ponašanje te razmotriti prikladan oblik liječenja. Bolesnicima (i njihovim starateljima) treba savjetovati da potraže medicinski savjet ako se pojave znakovi depresije i/ili samoubilačke ideje ili ponašanja.

Abnormalna i agresivna ponašanja

Levetiracetam može uzrokovati psihotične simptome i poremećaje u ponašanju, uključujući razdražljivost i agresivnost. Bolesnike liječene levetiracetamom potrebno je nadzirati radi razvoja psihijatrijskih znakova koji ukazuju na važne promjene raspoloženja i/ili osobnosti. Ako se takva ponašanja primijete, potrebno je razmotriti prilagodbu ili postupni prekid liječenja. Ako se razmatra prekid liječenja, molimo pogledajte dio 4.2.

Pogoršanje napadaja

Kao i kod drugih vrsta antiepileptičkih lijekova, primjena levetiracetama u rijetkim slučajevima može dovesti do egzacerbacije učestalosti ili težine napadaja. Ovaj paradoksalni učinak uglavnom je prijavljen unutar mjesec dana nakon početka primjene ili povećanja doze levetiracetama te je bio reverzibilan nakon prekida primjene lijeka ili smanjenja doze. Bolesnike treba savjetovati da se u slučaju pogoršanja epilepsije odmah obrate liječniku. Nedostatak djelotvornosti ili pogoršanje napadaja zabilježeni su na primjer u bolesnika s epilepsijom povezanom s mutacijama alfa podjedinice 8 naponom kontroliranog natrijevog kanala (SCN8A).

Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi produljenja QT intervala na EKG-u. Potrebno je oprezno primjenjivati levetiracetam u bolesnika s produljenjem QTc-interval, u bolesnika istodobno liječenih lijekovima koji utječu na QTc-interval ili u bolesnika s relevantnim od ranije postojećim srčanim bolestima ili poremećajima elektrolita.

Pedijatrijska populacija

Dostupni podaci o primjeni ovog lijeka u djece nisu pokazali da utječe na rast i pubertet. Međutim, nisu poznati dugoročni učinci kod djece na učenje, inteligenciju, rast, endokrinu funkciju, pubertet i reproduktivnu sposobnost.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 57.21 mg natrija u najvećoj jednokratnoj dozi, što odgovara 2.86 % maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antiepileptici

Rezultati kliničkih studija na odraslim bolesnicima prije stavljanja lijeka u promet pokazuju da levetiracetam ne utječe na serumske koncentracije postojećih antiepileptika (fenitoin, karbamazepin, valproična kiselina, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin i primidon) te da ti antiepileptici ne utječu na farmakokinetiku levetiracetama.

Kako ni u odraslih, tako ni u pedijatrijskih bolesnika koji su dobivali do 60 mg/kg/dan levetiracetama, nema dokaza o klinički značajnim interakcijama s lijekovima.

Na temelju retrospektivne procjene farmakokinetičkih interakcija u djece i adolescenata s epilepsijom (4 do 17 godina) potvrđeno je da dodatno oralno liječenje levetiracetamom ne utječe na ravnotežne serumske koncentracije istodobno primijenjenog karbamazepina i valproata. Međutim, podaci su pokazali da antiepileptici koji induciraju enzimsku aktivnost kod djece povisuju klirens levetiracetama za 20%. Prilagođavanje doze nije potrebno.

Probenecid

Probenecid (500 mg četiri puta na dan), inhibitor bubrežne tubularne sekrecije, inhibira bubrežni klirens glavnog metabolita levetiracetama ali ne i samog levetiracetama. Koncentracija tog metabolita ipak ostaje niska.

Metotreksat

Pri istodobnoj primjeni levetiracetama i metotreksata prijavljeno je smanjenje klirensa metotreksata što uzrokuje povišenu/produljenu koncentraciju metotreksata u krvi do potencijalno toksičnih razina. Razine metotreksata i levetiracetama u krvi treba pažljivo pratiti u bolesnika istodobno liječenih s ova dva lijeka.

Oralni kontraceptivi i druge farmakokinetičke interakcije

Levetiracetam primijenjen u dozi od 1 000 mg na dan nije utjecao na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinil-estradiola i levonorgestrela); endokrini pokazatelji (luteinizirajući hormon i progesteron) ostali su nepromijenjeni. Levetiracetam u dozi od 2 000 mg na dan nije utjecao na farmakokinetiku digoksina i varfarina; protrombinsko vrijeme ostalo je nepromijenjeno. Primjena levetiracetama zajedno s digoksinom, oralnim kontraceptivima i varfarinom nije utjecala na farmakokinetiku levetiracetama.

Alkohol

Ne postoje podaci o interakciji levetiracetama s alkoholom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati specijalist. Liječenje levetiracetamom treba razmotriti kada žena planira trudnoću. Kao kod svih antiepileptičkih lijekova, potrebno je izbjegavati iznenadni prekid terapije levetiracetamom jer to može uzrokovati probojne napadaje koji bi mogli imati ozbiljne posljedice za ženu i nerođeno dijete. Poželjna je monoterapija kad god je to moguće jer bi terapija kombinacijama antiepileptika mogla biti povezana s većim rizikom od kongenitalnih malformacija u odnosu na monoterapiju, ovisno o dotičnim antiepilepticima.

Trudnoća

Velika količina podataka nakon stavljanja lijeka u promet o trudnicama koje su bile izložene monoterapiji levetiracetamom (više od njih 1 800 od kojih su više od 1 500 bile izložene levetiracetamu tijekom prvog trimestra trudnoće) ne ukazuje na povećanje rizika za velike kongenitalne malformacije. Dostupni su samo ograničeni podaci o neurološkom razvoju djece izložene monoterapiji lijekom levetiracetama *in utero*. Međutim, trenutna epidemiološka ispitivanja (na približno 100 djece) ne ukazuju na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja ili kašnjenja u razvoju.

Levetiracetam se može koristiti u trudnoći ako se nakon pažljive procjene smatra da je to klinički neophodno. U takvom slučaju se preporučuje najniža učinkovita doza.

Fiziološke promjene za vrijeme trudnoće mogu utjecati na koncentraciju levetiracetama. Tijekom trudnoće su primijećena sniženja koncentracija levetiracetama u plazmi. To smanjenje koncentracije bilo je više izraženo tijekom trećeg trimestra (do 60 % u odnosu na bazičnu koncentraciju prije trudnoće). Mora se omogućiti prikladno kliničko vođenje trudnica koje uzimaju levetiracetam.

Dojenje

Levetiracetam se izlučuje u majčino mlijeko pa se dojenje ne preporučuje. Međutim, ako je liječenje levetiracetamom potrebno tijekom dojenja, treba procijeniti omjer koristi i rizika liječenja uzimajući u obzir važnost dojenja.

Plodnost

U studijama provedenim na životinjama nije utvrđen utjecaj na plodnost (vidjeti dio 5.3). Nema dostupnih kliničkih podataka, a mogući rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Levetiracetam malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima . Uslijed mogućih razlika u osjetljivosti među pojedincima u nekih bolesnika može se javiti somnolencija ili drugi simptomi vezani za središnji živčani sustav, osobito na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Stoga je kod takvih bolesnika potreban oprez kada obavljaju poslove koji zahtijevaju vještinu, kao što je upravljanje vozilima i strojevima. Bolesnicima se savjetuje da ne upravljaju vozilima i strojevima sve dok se ne ustanovi da im sposobnost za obavljanje tih aktivnosti nije narušena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su nazofaringitis, somnolencija, glavobolja, umor i omaglica. Profil štetnog događaja opisan niže temelji se na analizi zbirnih placebo kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je liječeno s levetiracetamom ukupno 3 416 bolesnika. Ti podaci dopunjeni su s podacima iz odgovarajućih ispitivanja otvorenog produžetka o primjeni levetiracetama, kao i postmarketinškim iskustvima. S obzirom na ograničenu izloženost pri intravenskoj primjeni levetiracetama i s obzirom da su oralni i intravenski oblici bioekvivalentni, sigurnosni podaci za levetiracetam primijenjen intravenski se oslanjaju na levetiracetam primijenjen oralno.

Tabeliran popis nuspojava

Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih studija (odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad starija od 1 mjeseca) ili iskustva nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u sljedećoj tablici s obzirom na organski sustav i učestalost. Nuspojave su prikazane u padajućem nizu s obzirom na ozbiljnost i njihova učestalost je definirana na sljedeći način : vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\,000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1\,000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Infekcije i infestacije</u>	Nazofaringitis			Infekcija	
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>			Trombocitopenija, leukopenija	Pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza	
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁽¹⁾ , preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksu)	
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>		Anoreksija	Gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine	hiponatrijemija	
<u>Psihijatrijski poremećaji</u>		Depresija, netrpeljivost/ agresivnost, anksioznost, nesanica, nervoza/razdražljivost	Pokušaj samoubojstva, suicidalne misli, psihotični poremećaj, poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, konfuzno stanje, napadaj panike, labilnost afekta/promjene raspoloženja, agitacija	Počinjeno samoubojstvo, poremećaj osobnosti, poremećaj mišljenja, delirij	Opsesivno-kompulzivni poremećaj ⁽²⁾
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaji koordinacije/ataksija, parestezija, smetnje u koncentraciji	Koreoatetoza, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hodanja, encefalopatija, pogoršanje napadaja, neuroleptični maligni sindrom ⁽³⁾	
<u>Poremećaji oka</u>			Diplopija, zamagljen vid		
<u>Poremećaji uha i labirinta</u>		Vrtoglavica			
<u>Srčani poremećaji</u>				Produljen QT interval na elektrokardiogramu	

<u>MedDRA, klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Kategorija učestalosti</u>				
	<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<u>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</u>		Kašalj			
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>		Bol u trbuhu, dijareja, dispepsija, povraćanje, mučnina		Pankreatitis	
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>			Abnormalni nalazi jetrene funkcije	Zatajenje jetre, hepatitis	
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		Osip	Alopecija, ekcem, pruritis,	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem	
<u>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</u>			Mišićna slabost, mialgija	Rabdomioliza i povišena kreatin fosfokinaza u krvi ⁽³⁾	
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>				Akutno oštećenje bubrega	
<u>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</u>		Astenija/umor			
<u>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</u>			Ozljeda		

⁽¹⁾ Vidjeti Opis izdvojenih nuspojava.

⁽²⁾ Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi razvoja opsesivno-kompulzivnih poremećaja (OKP-a) u bolesnika s OKP-om ili psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti.

⁽³⁾ Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla.

Opis izdvojenih nuspojava

Multisistemske reakcije preosjetljivosti na lijek

Multisistemske reakcije preosjetljivosti na lijek (tzv. reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, od engl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) rijetko su prijavljivane u bolesnika liječenih levetiracetamom. Kliničke manifestacije mogu se razviti od 2 do 8 tjedana nakon početka liječenja. Te su reakcije različite izraženosti, ali se obično javljaju s vrućicom, osipom, edemom lica, limfadenopatijama, hematološkim abnormalnostima i mogu biti povezane sa zahvaćenošću različitih organskih sustava, uglavnom jetre. Ako se posumnja na multisistemsku reakciju preosjetljivosti, treba prekinuti primjenu levetiracetama.

Rizik anoreksije veći je ako se levetiracetam uzima istodobno s topiramatom.
U nekoliko slučajeva alopecije utvrđen je oporavak nakon što je levetiracetam ukinut.
U nekim slučajevima pancitopenije utvrđena je supresija koštane srži.

Slučajevi encefalopatije općenito su se pojavljivali na početku liječenja (od nekoliko dana do nekoliko mjeseci) te su bili reverzibilni kada je liječenje prekinuto.

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 1 mjesec do manje od 4 godine, ukupno 190 bolesnika liječeno je s levetiracetamom u placebom kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. Šezdeset od tih bolesnika bilo je liječeno s levetiracetamom u placebom kontroliranim ispitivanjima. U bolesnika u dobi 4-16 godina, ukupno 645 bolesnika liječeno je s levetiracetamom u placebom kontroliranim i ispitivanjima otvorenog produžetka. 233 od tih bolesnika bilo je liječeno s levetiracetamom u placebom kontroliranim ispitivanjima. U obje od tih pedijatrijskih dobnih skupina, ti podaci dopunjeni su s postmarketinškim iskustvom primjene levetiracetama.

Dodatno, 101 dojenče mlađe od 12 mjeseci bilo je izloženo lijeku u ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja lijeka u promet. Nisu utvrđena nova sigurnosna pitanja vezana uz primjenu levetiracetama u dojenčadi mlađe od 12 mjeseci koja ima epilepsiju.

Profil nuspojava levetiracetama općenito je sličan u svim starosnim skupinama i u svim odobrenim indikacijama epilepsije. Sigurnosni rezultati u pedijatrijskih bolesnika u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bili su u skladu sa sigurnosim profilom levetiracetama u odraslih osim za nuspojave ponašanja i psihijatrijske nuspojave koje su bile češće u djece nego u odraslih. U djece i adolescenata u dobi 4 do 16 godina povraćanje (vrlo često, 11,2%), agitacija (često, 3,4%), promjene raspoloženja (često, 2,1%), labilnost afekta (često, 1,7%), agresija (često, 8,2%), poremećaj ponašanja (često, 5,6%) i letargija (često, 3,9%) bili su prijavljeni češće nego u drugim dobnim rasponima ili u cjelokupnom sigurnosnom profilu. U dojenčadi i djece u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine, razdražljivost (vrlo često, 11,7%) i poremećaji koordinacije (često, 3,3%) bili su prijavljeni češće nego u drugim dobnim skupinama ili u cjelokupnom sigurnosnom profilu.

Dvostruko-slijepa i placebom kontrolirana pedijatrijska studija o sigurnosti s neinferiornim dizajnom ocijenila je kognitivne i neuropsihološke učinke levetiracetama u djece od 4 do 16 godina starosti s parcijalnim napadajima. Zaključeno je da se levetiracetam u populaciji po protokolu nije razlikovao od placeba (nije bio inferioran) s obzirom na promjene od početnih vrijednosti rezultata testiranja dobivenih ljestvicom Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite. Rezultati ocjene funkcioniranja ponašanja i emocionalnog funkcioniranja uputili su na pogoršanje u smislu agresivnijeg ponašanja u skupini koja je uzimala levetiracetam, ocijenjenog na standardiziran i sistematičan način koristeći validirani instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) na standardiziran i sistematičan način. Međutim, u ispitanika koji su uzimali levetiracetam tijekom dugoročne, otvorene studije provedene praćenjem u prosjeku nije bilo pogoršanja bihevioralnog i emocionalnog funkcioniranja; osobito nije bilo pogoršanja pokazatelja agresivnog ponašanja u odnosu na početno stanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava :[navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kod predoziranja Matevera primijećena je somnolencija, agitacija, agresivnost, smanjena razina svijesti, depresija disanja i koma.

Postupak kod predoziranja

Ne postoji specifični antidot za levetiracetam. Liječenje predoziranja je simptomatsko i može uključiti hemodijalizu. Ekstrakcijska učinkovitost dijalizatora je 60% za levetiracetam i 74% za njegov primarni metabolit.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX14

Djelatna tvar, levetiracetam, jest derivat pirolidona (S-enantiomer α -etil-2-okso-1-pirolidin-acetamida), kemijski različit od postojećih antiepileptičkih djelatnih tvari.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja levetiracetama nije u potpunosti razriješen. Eksperimenti *in vitro* i *in vivo* pokazuju da levetiracetam ne utječe na osnovna svojstva stanica i normalnu neurotransmisiju.

Studije *in vitro* pokazuju da levetiracetam utječe na razinu Ca^{2+} u neuronima na način da djelomično inhibira N tip protoka Ca^{2+} i smanjuje otpuštanje Ca^{2+} iz skladišta u neuronima. Također djelomično poništava smanjenje GABA- i glicin-posredovanih protoka, inducirano cinkom i β -karbolinima. Nadalje, studijama *in vitro* pokazano je da se levetiracetam veže za specifično mjesto u moždanom tkivu glodavaca. Vezno je mjesto sinaptički vezikularni protein 2A, za koji se smatra da je uključen u fuziju vezikula i egzocitozu neurotransmitera. Levetiracetam i srodni analozi s različitim se afinitetom vežu za sinaptički vezikularni protein 2A, a to je, u mišjem modelu audiogene epilepsije, povezano s potencijalom zaštite od napada. Iz toga proizlazi da interakcija levetiracetama i sinaptičkog vezikularnog proteina 2A vjerojatno pridonosi antiepileptičkom mehanizmu djelovanja lijeka.

Farmakodinamički učinci

Levetiracetam štiti od napadaja kod velikog broja životinjskih modela parcijalnih i primarno generaliziranih napadaja te nema prokonvulzijske učinke. Primarni je metabolit neaktivan. Kod ljudi je njegova aktivnost u stanjima i parcijalne i generalizirane epilepsije (epileptiformno izbijanje/fotoparoksizmalni odgovor) potvrdila širok spektar farmakološkog profila levetiracetama.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dodatna terapija djelomičnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine života nadalje koji pate od epilepsije.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u odraslih u 3 dvostruko slijepe i placebom kontrolirane studije gdje su bolesnici tokom liječenja 18 tjedana dobivali 1000 mg, 2000 mg ili 3000 mg/dan, podjeljeno na dvije doze. Analizom zbirnih podataka utvrđeno je da je postotak bolesnika kod kojih je postignuto 50 %-tno ili više smanjenje od početne učestalosti djelomičnih napadaja tjedno uz konstantnu dozu (12/14 tjedana) bio 27,7% kod uzetih 1000 mg, 31,6% kod uzetih 2000 mg i 41,3% kod uzetih 3000 mg levetiracetama te 12,6% kod uzimanja placeba.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika (4 do 16 godina života) djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebom kontroliranoj studiji koja je trajala 14 dana i uključivala 198 bolesnika. Bolesnici su u toj studiji dobivali konstantnu dozu od 60 mg/kg/dan (doziranje dva puta na dan). U 44,6% bolesnika liječenih levetiracetamom i 19,6% bolesnika koji su dobivali placebo zapaženo je 50 %-tno ili više smanjenje od početne učestalosti djelomičnih napadaja tjedno. S nastavkom dugotrajnog liječenja 11,4% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci, a 7,2% barem 1 godinu bez napadaja. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima lijeku je bilo izloženo 35 dojenčadi mlađe od 1 godine s parcijalnim napadajima, a samo je njih 13 bilo u dobi < 6 mjeseci.

Monoterapija u liječenju djelomičnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u bolesnika od navršene 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama za samostalno liječenje dokazana je kod paralelnih grupa u dvostruko slijepoj usporedbi neinferiornosti s karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (CR, controlled release) na 576 bolesnika s 16 godina ili starijih s novo- ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane djelomične napadaje ili samo generalizirane toničko-kloničke napadaje. Bolesnici su randomizirani za dobivanje 400 – 1 200 mg karbamazepina s kontroliranim otpuštanjem (CR) na dan ili 1 000 – 3 000 mg levetiracetama na dan, liječenje je trajalo do 121 tjedna, ovisno o odgovoru.

73,0% bolesnika liječenih levetiracetamom i 72,8% bolesnika liječenih karbamazepinom s kontroliranim otpuštanjem (CR) bilo je šest mjeseci bez napadaja: prilagođena apsolutna razlika između liječenja bila je 0,2% (95% CI: 7,8 8,2). Više od pola ispitanika 12 mjeseci nije imalo napadaje (56,6% bolesnika koji su dobivali levetiracetam i 58,5% ispitanika koji su dobivali karbamazepin s kontroliranim otpuštanjem).

U studiji koja je bila odraz kliničke prakse bilo je moguće prekinuti istodobno antiepileptičko liječenje u ograničenog broja bolesnika koji su odgovorili na dodatno liječenje levetiracetamom (36 od 69 odraslih bolesnika).

Dodatna terapija miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebom kontroliranoj 16-tjednoj studiji u koju su bili uključeni bolesnici od 12 godina života i stariji s idiopatskom generaliziranom epilepsijom s miokloničkim napadajima kod različitih sindroma. Većina bolesnika imala je juvenilnu miokloničku epilepsiju.

Primijenjena doza kod studije bila je 3 000 mg/dan podjeljeno na dvije doze.

58,3% bolesnika liječenih levetiracetamom i 23,3% bolesnika koji su dobivali placebo imalo je barem 50 %-tno smanjenje broja dana s miokloničkim napadajima tjedno. S nastavkom dugotrajnog liječenja 28,6% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci i 21,0% barem 1 godinu bez miokloničkih napadaja.

Dodatna terapija primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

Djelotvornost levetiracetama dokazana je u dvostruko slijepoj i placebom kontroliranoj studiji u trajanju od 24 tjedna, koja je uključivala odrasle, adolescente i ograničeni broj djece s idiopatskom generaliziranom epilepsijom s primarno generaliziranim toničko-kloničkim (PGTK) napadajima kod različitih sindroma (juvenilna mioklonična epilepsija, epilepsija s apsansima dječje i juvenilne dobi ili epilepsija s grand mal napadajima kod buđenja). Doza levetiracetama u toj studiji bila je 3 000 mg na dan za odrasle i adolescente a za djecu 60 mg/kg/dan, podjeljeno na dvije doze.

U 72,2% bolesnika liječenih levetiracetamom i 45,2% bolesnika koji su dobivali placebo primijećeno je 50 %-tno ili više smanjenje učestalosti PGTK napadaja tjedno. S nastavkom dugotrajnog liječenja 47,4% bolesnika bilo je barem 6 mjeseci i 31,5% barem 1 godinu bez toničko-kloničkih napadaja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički profil je okarakteriziran prema oralnoj primjeni. Jednokratna doza 1 500 mg levetiracetama razrijeđenog u 100 ml kompatibilne otopine za razrjeđivanje i infundiranog intravenski tijekom 15 minuta je bioekvivalentan 1 500 mg levetiracetama uzetog oralno, danog kao tri tablete od 500 mg.

Procjenjena je intravenska primjena doza do 4 000 mg razrijeđenih u 100 ml 0,9 % natrijevog klorida infundiranog tijekom 15 minuta i doza do 2 500 mg razrijeđenih u 100 ml 0,9 % natrijevog klorida infundiranog tijekom 5 minuta. Farmakokinetički i sigurnosni profili nisu identificirali niti jednu sigurnosnu zabrinutost.

Levetiracetam je lako topiva i permeabilna tvar. Farmakokinetički profil je linearan, a varijabilnost je niska i među različitim bolesnicima, i za istog bolesnika. Ponovljena primjena ovog lijeka ne uzrokuje promjene klirensa. Farmakokinetički profil levetiracetama neovisan o vremenu također je utvrđen prema intravenskoj infuziji 1 500 mg tijekom 4 dana s doziranjem dva puta dnevno.

Nema dokaza da postoji značajna varijabilnost vezana uz spol, rasu ili cirkadijalni ritam.

Farmakokinetički profil zdravih dobrovoljaca i bolesnika s epilepsijom jest komparabilan.

Odrasli i adolescenti

Distribucija

Vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) uočena u 17 ispitanika nakon jednokratne intravenske doze od 1 500 mg infundirane tijekom 15 minuta bila je $51 \pm \mu\text{g/ml}$ (aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija).

Nema podataka o raspodjeli ovog lijeka u tkivima kod ljudi.

Levetiracetam kao ni njegov primarni metabolit ne vežu se značajno za proteine plazme (<10%).

Volumen distribucije levetiracetama približno je 0,5 do 0,7 l/kg, što približno odgovara ukupnom volumenu tjelesne vode.

Biotransformacija

Levetiracetam se kod ljudi ne metabolizira značajno. Glavni je metabolički put (24% doze) enzimska hidroliza acetamidne skupine. Nastajanje primarnog metabolita, ucb L057, nije ovisno o izoformama jetrenog citokroma P₄₅₀. Hidroliza acetamidne skupine odvija se u brojnim tkivima uključujući krvne stanice. Metabolit ucb L057 farmakološki je neaktivan.

Također su pronađena dva manje zastupljena metabolita. Jedan nastaje hidroksilacijom (1,6% doze), a drugi otvaranjem pirolidonskog prstena (0,9% doze). Ostali neidentificirani metaboliti odgovaraju samo 0,6% doze.

Interkonverzije enantiomera nisu utvrđene *in vivo* ni za levetiracetam ni za njegov glavni metabolit.

In vitro je pokazano da levetiracetam i njegov glavni metabolit ne inhibiraju aktivnost izoformi glavnog humanog citokroma P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronil transferaze (UGT1A1 i UGT1A6) i epoksid hidroksilaze. Leveteracetam ne utječe na glukuronidaciju valproične kiseline *in vitro*.

U kulturi ljudskih hepatocita levetiracetam je imao malen utjecaj ili nije imao utjecaja na CYP1A2, SUL1E1 ili UGT1A1. Leveteracetam je uzrokovao blagu indukciju CYP2B6 ili CYP3A4. *In vitro* i *in vivo* podaci o interakciji s oralnim kontraceptivima, digoksinom i varfarinom upućuju na to da nije očekivana značajna indukcija enzima *in vivo*. Iz toga proizlazi da interakcija Matevera s drugim tvarima, i obrnuto, nije vjerojatna.

Eliminacija

Kod ljudi poluvijek levetiracetama u plazmi iznosi 7 ± 1 sati i ne varira ovisno o dozi, putu primjene ili ponovljenoj primjeni. Srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa iznosi 0,96 ml/min/kg.

Levetiracetam se uglavnom izlučuje putem urina, i to 95% doze (približno 93% doze izluči se za 48 sati). Samo 0,3% doze izlučuje se fecesom.

Kumulativno izlučivanje levetiracetama i njegovog glavnog metabolita urinom iznosi 66% odnosno 24% doze tijekom prvih 48 sati.

Bubrežni klirens levetiracetama i ucb L057 jest 0,6, odnosno 4,2 ml/min/kg, što ukazuje da se levetiracetam izlučuje glomerularnom filtracijom nakon čega dolazi do tubularne reapsorpcije te da se glavni metabolit osim glomerularnom filtracijom izlučuje i aktivnom tubularnom sekrecijom.

Eliminacija levetiracetama povezana je s klirensom kreatinina.

Starije osobe

U starijih osoba poluvijek u plazmi povećan je za oko 40% (10 do 11 sati), što je u svezi sa smanjenjem bubrežne funkcije unutar te populacije (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Prividni tjelesni klirens levetiracetama i njegovog glavnog metabolita povezan je s klirensom kreatinina. Stoga se preporučuje prilagođavanje dnevne doze održavanja Matevera s obzirom na klirens kreatinina u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

U odraslih bolesnika s anuričnom krajnjom fazom bubrežne bolesti poluvijek iznosi približno 25 i 3,1 sati u razdoblju između dijalize, odnosno tijekom dijalize.

Frakcijsko uklanjanje levetiracetama iznosi 51% tijekom uobičajene četverosatne dijalize.

Oštećenje jetre

U osoba s blagim i umjerenim oštećenjem jetre klirens levetiracetama nije bitno promijenjen. U većine osoba s teškim oštećenjem jetre klirens levetiracetama smanjen je za više od 50% uslijed popratnog oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Djeca (4 do 12 godina)

Farmakokinetika nakon intravenske primjene u pedijatrijskih bolesnika nije proučavana. No, na temelju farmakokinetičkih karakteristika levetiracetama, farmakokinetike u odraslih nakon intravenske primjene i farmakokinetike u djece nakon oralne primjene, očekuje se da je izloženost (AUC) levetiracetama u pedijatrijskih bolesnika u dobi 4 do 12 godina slična nakon intravenske i oralne primjene.

Nakon primjene jedne oralne doze (20 mg/kg) u djece s epilepsijom (6 do 12 godina), poluvijek levetiracetama bio je 6,0 sati. Prividni tjelesni klirens korigiran za tjelesnu težinu bio je približno 30% veći nego u odraslih s epilepsijom.

Nakon ponovljene primjene oralne doze (20 do 60 mg/kg/na dan) u djece s epilepsijom (4 do 12 godina) levetiracetam se brzo apsorbira. Vršna koncentracija u plazmi postignuta je 0,5 do 1,0 sat nakon uzimanja lijeka. Za vršne koncentracije u plazmi i površinu ispod krivulje primijećena su linearna povećanja i proporcionalna s dozom. Poluvrijeme eliminacije iznosilo je oko 5 sati. Prividni tjelesni klirens bio je 1,1 ml/min/kg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Štetni učinci s mogućim značajem za kliničku primjenu koji nisu primijećeni tijekom kliničkih studija, a koji su nađeni kod štakora i u manjoj mjeri kod miševa izloženih razinama sličnim razinama izloženosti kod ljudi, bili su promjene jetre koje su upućivale na prilagodbeni odgovor kao na primjer povećana težina i centrilobularna hipertrofija, masna infiltracija jetre i povišene razine jetrenih enzima u plazmi.

Kod mužjaka i ženki štakora roditeljske i F1 generacije nisu primijećeni štetni učinci na plodnost ili na reprodukciju u dozama do 1 800 mg/kg/dan (6-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m² ili na osnovnu izloženost).

Provedene su dvije studije embrio-fetalnog razvoja (embryo fetal development, EFD) u štakora s dozama od 400, 1 200 i 3 600 mg/kg/dan. Pri dozi od 3 600 mg/kg/dan samo je u jednoj od dvije EFD studije uočeno blago smanjenje fetalne težine povezano s marginalnim porastom varijacija kostura/malih anomalija. Nije bilo utjecaja na smrtnost zametaka, niti se povećala pojavnost malformacija. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, razina pri kojoj se ne uočava štetni učinak) za gravidne štakorice iznosila je 3 600 mg/kg/dan, a za fetuse 1 200 mg/kg/dan (12-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m²).

Četiri studije embrio-fetalnog razvoja provedene su u kunića s dozama od 200, 600, 800, 1 200 i 1 800 mg/kg/dan. Doza od 1 800 mg/kg/dan izazvala je znatnu maternalnu toksičnost i smanjenje fetalne težine, povezane s povećanom pojavnosti fetusa s anomalijama srčano-žilnog sustava i kostura. NOAEL je za gravidne ženke iznosila <200 mg/kg/dan, a za fetuse 200 mg/kg/dan (što je jednako MRHD-u, Maximum Recommended Human Dose, izraženom u mg/m²).

Studija peri- i postnatalnog razvoja provedena je u štakora dozama levetiracetama od 70, 350 i 1 800 mg/kg/dan. NOAEL je iznosila ≥ 1 800 mg/kg/dan za F0 ženke, te za preživljenje, rast i razvoj za F1 potomstvo do odbića (6-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m²).

Neonatalne i juvenilne studije na štakorima i psima pokazale su da nema nuspojava u uobičajenim mjerama ishoda razvoja ili sazrijevanja kod primjene doza do 1 800 mg/kg/dan (6-erostruka do 17-erostruka vrijednost najveće preporučene doze za čovjeka izražena u mg/m²).

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Primjena Matevera u skladu s informacijama o lijeku vjerojatno neće dovesti do neprihvatljivog učinka na okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat trihidrat
acetatna kiselina, ledena
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti prije primjene su odgovornost korisnika i normalno ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (tip I) od 5 ml s bromobutilnim čepom i zatvorena s aluminijskim „flip off“ zatvaračem. Jedna kutija sadrži 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kako bi se osigurala ukupna dnevna doza od 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg ili 3 000 mg u dvije podijeljene doze pogledajte Tablicu 1 za preporučenu pripremu i primjenu Matever koncentrata.

Tablica 1. Priprema i primjena Matever koncentrata

Doza	Volumen koji se treba izvući iz bočice	Volumen otopine za razrjeđivanje	Vrijeme infuzije	Učestalost primjene	Ukupna dnevna doza
250 mg	2,5 ml (polo bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	Dva puta na dan	500 mg/dan
500 mg	5 ml (jedna bočica od 5 ml)	100 ml	15 minuta	Dva puta na dan	1 000 mg/dan
1 000 mg	10 ml (dvije bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	Dva puta na dan	2 000 mg/dan
1 500 mg	15 ml (tri bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	Dva puta na dan	3 000 mg/dan

Ovaj lijek je samo za jednokratnu primjenu, neupotrijebljena otopina mora se odbaciti.

Utvrđeno je da je Matever koncentrat fizikalno kompatibilan i kemijski stabilan kada se pomiješa sa sljedećim otopinama za razrjeđivanje tijekom barem 24 sata i ako se čuva u PVC vrećama pri kontroliranoj sobnoj temperaturi od 15-25°C.

Otopine za razrjeđivanje:

- injekcija natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %)
- injekcija Ringerove otopine s laktatom
- injekcija 50 mg/ml (5 %) glukoze

Lijek koji sadrži čestice ili je promijenio boju ne smije se upotrijebiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Grčka
Tel.: +30 210 66 04 300
Fax: +30 210 66 66 749

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/711/030

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. listopada 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. lipanj 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Koncentrat za otopinu za infuziju

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
EL-15351 Pallini Attiki
Grčka

Filmom obložene tablete

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
EL-15351 Pallini Attiki
Grčka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUE-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizicima (RMP)

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija od 20, 30, 50, 60, 100****višestruko pakiranje sadrži 200 (2 x 100) [s plavim okvirom]****1. NAZIV LIJEKA**

Matever 250 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži bojilo *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110). Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

20 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

50 filmom obloženih tableta

60 filmom obloženih tableta

100 filmom obloženih tableta

Višestruko pakiranje: 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/711/001
EU/1/11/711/002
EU/1/11/711/003
EU/1/11/711/004
EU/1/11/711/005
EU/1/11/711/006

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Matever 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Srednje pakiranje koje sadrži 100 tableta za višestruko pakiranje od 200 (2 x 100) tableta [bez plavog okvira]

1. NAZIV LIJEKA

Matever 250 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži bojilo *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110). Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/711/006

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Matever 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Aluminij/PVC/PE/PVDC blister

1. NAZIV LIJEKA

Matever 250 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmathen S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120
višestruko pakiranje sadrži 200 (2 x 100) [s plavim okvirom]

1. NAZIV LIJEKA

Matever 500 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/711/007
EU/1/11/711/008
EU/1/11/711/009
EU/1/11/711/010
EU/1/11/711/011
EU/1/11/711/012
EU/1/11/711/013
EU/1/11/711/014

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Matever 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Srednje pakiranje koje sadrži 100 tableta za višestruko pakiranje od 200 (2 x 100) tableta [bez plavog okvira]

1. NAZIV LIJEKA

Matever 500 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

100 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/711/014

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Matever 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Aluminij/PVC/PE/PVDC blister

1. NAZIV LIJEKA

Matever 500 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmathen S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 višestruko pakiranje sadrži 200 (2 x 100) [s plavim okvirom]

1. NAZIV LIJEKA

Matever 750 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH)TVARI TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži bojilo *sunset yellow FCF aluminium lake* (E 110). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

20 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
80 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta
Višestruko pakiranje: 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/711/015
EU/1/11/711/016
EU/1/11/711/017
EU/1/11/711/018
EU/1/11/711/019
EU/1/11/711/020
EU/1/11/711/021
EU/1/11/711/022

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Matever 750 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Srednje pakiranje koje sadrži 100 tableta za višestruko pakiranje od 200 (2 x 100) tableta [bez plavog okvira]

1. NAZIV LIJEKA

Matever 750 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži bojilo *sunset yellow FCF aluminium lake* (E 110). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/711/022

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Matever 750 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Aluminij/PVC/PE/PVDC blister

1. NAZIV LIJEKA

Matever 750 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmathen S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija od 10, 20, 30, 50, 60, 100 višestruko pakiranje sadrži 200 (2 x 100) [s plavim okvirom]

1. NAZIV LIJEKA

Matever 1000 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

Višestruko pakiranje: 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/711/023
EU/1/11/711/024
EU/1/11/711/025
EU/1/11/711/026
EU/1/11/711/027
EU/1/11/711/028
EU/1/11/711/029

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Matever 1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Srednje pakiranje koje sadrži 100 tableta za višestruko pakiranje od 200 (2 x 100) tableta [bez plavog okvira]

1. NAZIV LIJEKA

Matever 1000 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini Attiki
153 51 Grčka
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/711/029

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Matever 1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM****PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Aluminij/PVC/PE/PVDC blister

1. NAZIV LIJEKA

Matever 1000 mg filmom obložene tablete
levetiracetam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmathen S.A.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija sa 10 bočica

1. NAZIV LIJEKA

Matever 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
levetiracetam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 500 mg/5 ml levetiracetama.
Jedan ml sadrži 100 mg levetiracetama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži ledenu acetatnu kiselinu, vodu za injekcije, natrijev acetat trihidrat, natrijev klorid - za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

500 mg/5 ml

10 bočica koncentrata za otopinu za infuziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu u venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Primijenite odmah nakon razrjeđivanja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nema posebnih mjera za čuvanje prije rekonstitucije. Nakon razrjeđivanja infuzija je stabilna tijekom 24 sata pri 2°C - 8°C (u hladnjaku).

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/711/030

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Matever 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SDRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica od 5 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Matever 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
levetiracetam
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Primijenite odmah nakon razrjeđivanja.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 mg/5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

levetiracetam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Matever i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Matever
3. Kako uzimati Matever
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Matever
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Matever i za što se koristi

Levetiracetam je antiepileptik (lijek koji se koristi u liječenju epileptičkih napadaja).

Matever se koristi:

- samostalno u odraslih i adolescenata od navršene 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom, u liječenju određenog oblika epilepsije. Epilepsija je stanje u kojem bolesnici imaju ponavljane epileptičke napadaje, Levetiracetam se koristi za oblik epilepsije u kojem napadaji započinju samo u jednoj strani mozga, ali se nakon toga mogu proširiti na veće područje u obje strane mozga (parcijalni napadaj sa ili bez sekundarne generalizacije). Vaš liječnik Vam je propisao levetiracetam kako bi se smanjio broj napadaja.
- kao dodatna terapija uz druge antiepileptike u liječenju:
 - djelomičnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi od prvog mjeseca života
 - miokloničkih napadaja (kratki, iznenadni trzaji mišića ili skupine mišića) u odraslih i adolescenata starijih od navršene 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom
 - primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (veliki napadaji, uključujući gubitak svijesti) u odraslih i adolescenata od navršene 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblik epilepsije za koji se smatra da je genetski uvjetovan).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Matever

Nemojte uzimati Matever

- ako ste alergični na levetiracetam, derivati pirolidona ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Matever

- ako patite od bubrežnih problema, slijedite upute svog liječnika koji će odlučiti treba li prilagoditi Vašu dozu.
- ako primijetite usporen rast ili neočekivan razvoj djeteta u pubertetu, molimo obavijestite svog liječnika.
- mali broj ljudi liječenih antiepilepticima kao što je Matever imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako imate bilo kakve simptome depresije i/ili samoubilačke ideje, molimo obavijestite svog liječnika.
- ako u obiteljskoj ili osobnoj povijesti bolesti imate naprevilnost srčanog ritma (vidljivu na elektrokardiogramu) ili ako imate bolest i/ili primate liječenje zbog kojeg ste skloni nepravilnostima otkucaja srca ili neravnotežama soli.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako bilo koja od sljedećih nuspojava postane ozbiljna ili traje duže od nekoliko dana:

- Neuobičajene misli, osjećaj razdražljivosti ili reagiranje agresivnije nego obično, ili ako Vi ili Vaša obitelj i prijatelji primijete važne promjene raspoloženja ili ponašanja.
- Pogoršanje epilepsije
Napadi se u rijetkim slučajevima mogu pogoršati ili se javljati češće, uglavnom unutar prvih mjesec dana od početka liječenja ili povećanja doze. Kod vrlo rijetkog oblika epilepsije rane životne dobi (epilepsije povezane s mutacijama SCN8A) koja uzrokuje više vrsta napadaja i gubitak vještina, možete primijetiti da su napadaji i dalje prisutni ili da se pogoršavaju tijekom liječenja.

Ako Vam se javi bilo koji od ovih novih simptoma tijekom uzimanja lijeka Matever, što prije se obratite liječniku.

Djeca i adolescenti

- U djece i adolescenata mlađih od 16 godina Matever se ne primjenjuje samostalno (kao monoterapija).

Drugi lijekovi i Matever

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne uzimajte makrogol (lijek koji se koristi kao laksativ) jedan sat prije i jedan sat nakon uzimanja levetiracetama zbog toga što se može smanjiti učinak levetiracetama.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Levetiracetam se može koristiti u trudnoći samo ako nakon pažljive procjene Vaš liječnik smatra da je to potrebno.

Ne smijete prekinuti liječenje bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

Ne može se u potpunosti isključiti rizik uzrokovanja urođenih defekata za Vaše nerođeno dijete.

Tijekom liječenja ne preporučuje se dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako vozite ili upravljate alatima ili vozilima potreban je oprez jer se pri uzimanju Matevera može javiti osjećaj pospanosti. To se češće javlja na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Ne smijete voziti ili se koristiti strojevima dok se ne utvrdi da uzimanje Matevera ne utječe na Vaše sposobnosti za to.

Matever 250 mg, 750 mg tablete sadrže sunset yellow FCF (E110)

Bojilo sunset yellow FCF (E110) može izazvati alergijske reakcije.

Druge jačine Matever tableta ne sadrže ovaj sastojak.

Matever 1000 mg tablete sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), kontaktirajte svog liječnika prije uzimanja ovog lijeka.

Druge jačine Matever tableta ne sadrže ovaj sastojak.

3. Kako uzimati Matever

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uzmite onoliko tableta koliko je liječnik propisao.

Matever se mora uzimati dva puta na dan, jednom ujutro i jednom navečer, u približno isto vrijeme svaki dan.

Dodatna terapija i monoterapija (od 16. godine života)

- **Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više:**

Preporučena doza: između 1 000 mg i 3 000 mg svaki dan.

Kad prvi put počnete uzimati Matever, liječnik će Vam propisati **manju dozu** tijekom 2 tjedna prije davanja najmanje dnevne doze.

Na primjer: ako Vaša dnevna doza treba iznositi 1 000 mg, Vaša smanjena početna doza je 1 tableta od 250 mg ujutro i 1 tableta od 250 mg navečer, a doza će se postupno povećavati kako bi dostigla 1 000 mg dnevno nakon 2 tjedna.

- **Adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili manje:**

Liječnik će propisati najprikladniji farmaceutski oblik lijeka Matever sukladno tjelesnoj težini i dozi.

- **Doza u dojenčadi (1 mjesec do 23 mjeseca starosti) i djece (2 do 11 godina) tjelesne težine manje od 50 kg:**

Liječnik će propisati najprikladniji farmaceutski oblik Matevera sukladno dobi, tjelesnoj težini i dozi.

Levetiracetam 100 mg/ml oralna otopina je prikladniji farmaceutski oblik za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina, djece i adolescenata (od 6-17 godina) tjelesne težine manje od 50 kg te kada se tabletama ne može postići točno doziranje.

Način primjene:

Progutajte Matever tablete s dovoljnom količinom tekućine (npr. s čašom vode).

Matever možete uzeti sa ili bez hrane. Nakon primjene kroz usta možete očekivati gorak okus levetiracetama.

Trajanje liječenja:

- Matever se koristi za dugotrajno liječenje. Trebate nastaviti liječenje Mateverom onoliko dugo koliko je liječnik odredio.
- Nemojte prekinuti liječenje bez savjeta liječnika jer to može pojačati napadaje.

Ako uzmete više Matevera nego što ste trebali

Moguće su nuspojave predoziranja Mateverom pospanost, uznemirenost, agresija, smanjena pozornost, smetnje disanja i koma.

Obavijestite liječnika ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali. Vaš će liječnik odrediti najbolji mogući način liječenja predoziranja.

Ako ste zaboravili uzeti Matever

Obavijestite liječnika ako ste zaboravili uzeti jednu ili više doza.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Matever

Ako prekidate liječenje Mateverom, prekid mora biti postupan kako bi se izbjeglo pojačanje napadaja. Ako Vaš liječnik odluči prekinuti Vaše liječenje Mateverom, uputit će Vas kako postupno prekinuti liječenje Mateverom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Recite odmah svom liječniku ili otidite do najbliže hitne pomoći ako iskusite:

- slabost, osjećaj ošamućenosti ili vrtoglavice ili poteškoće s disanjem, budući da to mogu biti znakovi ozbiljne alergične (anafilaktičke) reakcije
- oticanje lica, usana, jezika i grla (Quinckeov edem)
- simptome nalik gripi i osip na licu popraćen proširenim osipom s visokom tjelesnom temperaturom, povećane vrijednosti jetrenih enzima u krvnim testovima, povećanje posebne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija), povećane limfne čvorove i zahvaćenost drugih tjelesnih organa (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima [DRESS])
- simptome kao što je smanjen volumen mokraće, umor, mučninu, povraćanje, smetenost i oticanje u nogama, gležnjevima ili stopalima jer to može biti znak naglog smanjenja bubrežne funkcije
- kožni osip koji može tvoriti mjehure i izgledati poput malih meta (središnje tamne mrlje okružene svijetlim područjem, s tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*)
- rasprostranjeni osip s mjehurićima i kožom koja se ljušti, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*)
- puno teži oblik osipa koji uzrokuje ljuštenje kože u više od 30 % površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*)
- znakove ozbiljnih mentalnih promjena ili ako netko oko vas primijeti kod vas znakove smetenosti, izrazitu pospanost, amneziju (gubitak pamćenja), slabljenje pamćenja (zaboravljivost), abnormalno ponašanje ili druge neurološke znakove uključujući nevoljne ili nekontrolirane pokrete. To mogu biti simptomi oštećenja mozga.

Najčešće prijavljene nuspojave su nazofaringitis, izrazita pospanost, glavobolja, umor i omaglica. Na početku liječenja ili kod povećanja doze nuspojave poput pospanosti, umora i omaglice mogu se javiti češće. Te bi se nuspojave vremenom trebale smanjiti.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi

- upala nosa i ždrijela;
- somnolencija (pospanost), glavobolja.

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi

- anoreksija (gubitak apetita);
- depresija, netrpeljivost ili agresivnost, tjeskoba, nesanica, nervoza ili razdražljivost;
- konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica (osjećaj nestabilnosti), bezvoljnost (nedostatak energije i volje), tremor (nevoljno drhtanje);
- vrtoglavica (osjećaj vrtnje);
- kašalj;
- bol u trbuhu, proljev, dispepsija (probavne tegobe), povraćanje, mučnina;
- osip;
- astenija/umor (zamaranje).

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi

- smanjen broj krvnih pločica, smanjen broj bijelih krvnih stanica;
- gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine;
- pokušaj samoubojstva i suicidalne misli, mentalni poremećaj, poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, smetenost, napadaj panike, emocionalna nestabilnost/promjene raspoloženja, uznemirenost;
- amnezija (gubitak pamćenja), smetnje pamćenja (zaboravljivost), poremećaj koordinacije/ataksija (poremećaj koordinacije pokreta), parestezije (trnci), smetnje u koncentraciji (gubitak koncentracije);
- diplopija (dvoslike), zamagljen vid;
- povišene/promijenjene vrijednosti testova jetrene funkcije ;
- gubitak kose, ekcem, svrbež;
- slabost mišića, mijalgija (bol u mišićima);
- ozljeda.

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1 000 ljudi

- infekcija;
- smanjen broj svih vrsta krvnih stanica;
- teške alergijske reakcije (DRESS, anafilaktička reakcija [teška i ozbiljna alergijska reakcija], Quinckeov edem [angioedem - oticanje lica, usana, jezika i grla]);
- snižena koncentracija natrija u krvi;
- samoubojstvo, poremećaj osobnosti (problemi u ponašanju), poremećaj mišljenja (sporo razmišljanje, nemogućnost koncentriranja);
- delirij;
- encefalopatija (detaljan opis simptoma vidjeti u dijelu „Recite odmah svom liječniku“)
- napadaji se mogu pogoršati ili se javljati češće;
- nekontrolirani mišićni grčevi koji zahvaćaju glavu, trup i ekstremitete, teškoće u kontroliranju pokreta, hiperkinezija (hiperaktivnost);
- promjena srčanog ritma (elektrokardiogram);
- upala gušterače;
- zatajenje jetre, hepatitis;
- iznenadno smanjenje bubrežne funkcije;
- crvenilo kože koje može tvoriti mjehuriće i izgledati kao male mete (sa središnjim tamnim točkama okruženim blijedim područjem i tamnim prstenom oko ruba) (*erythema multiforme*), jako rasprostranjen osip s mjehurićima i kožom koja se ljušti, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*), i mnogo teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30% površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*);
- rabdomioliza (oštećenje mišićnog tkiva) i povezano povećanje kreatin fosfokinaze u krvi. Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla;
- šepanje ili poteškoće s hodom;
- kombinacija vrućice, ukočenosti mišića, nestabilnog krvnog tlaka i brzine otkucaja srca, zbunjenosti, niske razine svijesti (mogu biti znakovi poremećaja koji se naziva *neuroleptični maligni sindrom*). Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla.

Vrlo rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 ljudi

- neželjene, ponavljajuće misli ili osjeti ili poriv da nešto iznova ponavljate (opsesivno-kompulzivni poremećaj).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Matever

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Matever sadrži

Djelatna tvar zove se levetiracetam.

Jedna tableta Matevera 250 mg sadrži 250 mg levetiracetama.

Jedna tableta Matevera 500 mg sadrži 500 mg levetiracetama.

Jedna tableta Matevera 750 mg sadrži 750 mg levetiracetama.

Jedna tableta Matevera 1 000 mg sadrži 1 000 mg levetiracetama.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, mikrokristalična celuloza, krosppovidon tipa A hidroksipropilceluloza (L).

250 mg:

Film-ovojnica: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), talk, propilenglikol (E1520), bojila*.

500 mg:

Film-ovojnica: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), hidroksipropilceluloza (E463), propilenglikol (E1520), quinoline yellow aluminium lake (E104), sorbatna kiselina (E200), sorbitanmonooleat (E494), vanilin bojila*.

750 mg:

Film-ovojnica: hipromeloza (E464), makrogol/PEG 4000, titanijev dioksid (E171).

1000 mg:

Film-ovojnica: hipromeloza (E464), laktoza hidrat, makrogol/PEG 4000, titanijev dioksid (E171).

*Bojila su:

250 mg tableta: indigo carmine aluminium lake (E132), sunset yellow FCF aluminium lake (E110), quinoline yellow aluminium lake (E104)

500 mg tableta: quinoline yellow aluminium lake (E104)

750 mg tableta: indigo carmine aluminium lake (E132), sunset yellow FCF aluminium lake (E110), crveni željezov oksid (E172)

1000 mg tableta: (nema dodatnih bojila).

Kako Matever izgleda i sadržaj pakiranja

Matever 250 mg: Filmom obložene tablete su plave, duguljaste, bikonveksne.

Matever 500 mg: Filmom obložene tablete su žute, duguljaste, bikonveksne.

Matever 750 mg: Filmom obložene tablete su ružičaste, duguljaste, bikonveksne.

Matever 1000 mg: Filmom obložene tablete su bijele, duguljaste, bikonveksne.

Bijeli, neprozirni blisteri od PVC/PE/PVDC-aluminijske folije u kartonskoj kutiji.

Matever tablete pakirane su u blister pakiranja unutar kartonskih kutija i sadrže:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 i višestruka pakiranja od 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 i višestruka pakiranja od 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 i višestruka pakiranja od 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 i višestruka pakiranja od 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti (Estonia)

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Norge

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

Ελλάδα

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Matever 100 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju levetiracetam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Matever i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Matever
3. Kako se Matever daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Matever
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Matever i za što se koristi

Levetiracetam je antiepileptik (lijek koji se koristi u liječenju epileptičkih napadaja).

Matever se koristi:

- samostalno u odraslih i adolescenata od navršene 16. godine života s novodijagnosticiranom epilepsijom, u liječenju određenog oblika epilepsije. Epilepsija je stanje u kojem bolesnici imaju ponavljane epileptičke napadaje, Levetiracetam se koristi za oblik epilepsije u kojem napadaji započinju samo u jednoj strani mozga, ali se nakon toga mogu proširiti na veće područje u obje strane mozga (parcijalni napadaj sa ili bez sekundarne generalizacije). Vaš liječnik Vam je propisao levetiracetam kako bi se smanjio broj napadaja.
- kao dodatna terapija uz druge antiepileptike u liječenju:
 - djelomičnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece od 4. godine života
 - miokloničkih napadaja (kratki, iznenadni trzaj mišića ili skupine mišića) u odraslih i adolescenata starijih od navršene 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom
 - primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja (veliki napadaji, uključujući gubitak svijesti) u odraslih i adolescenata od navršene 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom (oblik epilepsije za koji se smatra da je genetski uvjetovan).

Matever koncentrat je druga mogućnost za bolesnike kada primjena antiepileptičkog lijeka Matever kroz usta privremeno nije moguća.

2. Što morate znati prije nego primite Matever

Nemojte koristiti Matever

- ako ste alergični na levetiracetam, derivati pirolidona ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego počnete dobivati Matever

- ako patite od bubrežnih problema, slijedite upute svog liječnika koji će odlučiti treba li prilagoditi Vašu dozu.
- ako primijetite usporen rast ili neočekivan razvoj djeteta u pubertetu, molimo obavijestite svog liječnika.
- mali broj ljudi liječenih antiepilepticima kao što je Matever imali su misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako imate bilo kakve simptome depresije i/ili samoubilačke ideje, molimo obavijestite svog liječnika.
- ako u obiteljskoj ili osobnoj povijesti bolesti imate naprevilnost srčanog ritma (vidljivu na elektrokardiogramu) ili ako imate bolest i/ili primате liječenje zbog kojeg ste skloni nepravilnostima otkucaja srca ili neravnotežama soli.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako bilo koja od sljedećih nuspojava postane ozbiljna ili traje duže od nekoliko dana:

- Neuobičajene misli, osjećaj razdražljivosti ili reagiranje agresivnije nego obično, ili ako Vi ili Vaša obitelj i prijatelji primijete važne promjene raspoloženja ili ponašanja.
- **Pogoršanje epilepsije**
Napadi se u rijetkim slučajevima mogu pogoršati ili se javljati češće, uglavnom unutar prvih mjesec dana od početka liječenja ili povećanja doze.
Kod vrlo rijetkog oblika rane epilepsije najranije životne dobi (epilepsije povezane s mutacijama SCN8A) koja uzrokuje više vrsta napadaja i gubitak vještina, možete primijetiti da su napadaji i dalje prisutni ili da se pogoršavaju tijekom liječenja.

Ako Vam se javi bilo koji od ovih novih simptoma tijekom uzimanja lijeka Matever, što prije se obratite liječniku.

Djeca i adolescenti

- U djece i adolescenata mlađih od 16 godina Matever se ne primjenjuje samostalno (kao monoterapija)

Drugi lijekovi i Matever

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne uzimajte makrogol (lijeak koji se koristi kao laksativ) jedan sat prije i jedan sat nakon uzimanja levetiracetama zbog toga što se može smanjiti učinak levetiracetama.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Levetiracetam se može koristiti u trudnoći samo ako nakon pažljive procjene Vaš liječnik smatra da je to potrebno.

Ne smijete prekinuti liječenje bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

Ne može se u potpunosti isključiti rizik uzrokovanja urođenih defekata za Vaše nerođeno dijete.

Tijekom liječenja ne preporučuje se dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako vozite ili upravljate alatima ili vozilima potreban je oprez jer se pri uzimanju Matevera može javiti osjećaj pospanosti. To se češće javlja na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Ne smijete voziti ili se koristiti strojevima dok se ne utvrdi da uzimanje Matevera ne utječe na Vaše sposobnosti za to.

Matever sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 57.21 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u svakoj najvećoj pojedinačnoj dozi. To odgovara 2.86 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako se Matever daje

Liječnik ili medicinska sestra će Vam primijeniti Matever u obliku intravenske infuzije. Matever se mora primijeniti dva puta na dan, jednom ujutro i jednom navečer, u približno isto vrijeme svaki dan.

Intravenski oblik predstavlja drugu mogućnost Vašoj primjeni kroz usta. Možete se prebaciti s filmom obloženih tableta ili s oralne otopine na intravenski oblik ili obrnuto direktno bez prilagođavanja doze. Vaša ukupna dnevna doza i učestalost primjene će ostati ista.

Dodatna terapija i monoterapija (od 16. godine života)

Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg i više:

Preporučena doza: između 1000 mg i 3000 mg svaki dan.

Kad prvi put počnete uzimati Matever, liječnik će Vam propisati **manju dozu** tijekom 2 tjedna prije davanja najmanje dnevne doze.

Doza u djece (4 do 11 godina) i adolescenata (12 do 17 godina) koji imaju manje od 50 kg:

Preporučena doza: između 20 mg na kg tjelesne težine i 60 mg na kg tjelesne težine svaki dan.

Način i put primjene:

Matever se daje u venu. Preporučena doza mora biti razrijeđena u najmanje 100 ml kompatibilne otopine za razrjeđivanje i nakon toga primjenjena infuzijom kroz 15 minuta. Za liječnike i medicinske sestre, detaljnija uputa za pravilnu primjenu Matevera nalazi se u poglavlju 6.

Trajanje liječenja:

- Nema iskustva s levetiracetamom primijenjenim intravenski u razdoblju duljem od 4 dana.

Ako prestanete dobivati Matever

Ako prekidate liječenje Mateverom, prekid mora biti postupan kako bi se izbjeglo pojačanje napadaja. Ako vaš liječnik odluči prekinuti Vaše liječenje Mateverom, uputit će Vas kako postupno prekinuti liječenje Mateverom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Recite odmah svom liječniku ili otidite do najbliže hitne pomoći ako iskusite:

- slabost, osjećaj ošamućenosti ili vrtoglavice ili poteškoće s disanjem, budući da to mogu biti znakovi ozbiljne alergične (anafilaktičke) reakcije
- oticanje lica, usana, jezika i grla (Quinckeov edem)
- simptome nalik gripi i osip na licu popraćen proširenim osipom s visokom tjelesnom temperaturom, povećane vrijednosti jetrenih enzima u krvnim testovima, povećanje posebne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija), povećane limfne čvorove i zahvaćenost drugih tjelesnih organa (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima [DRESS])
- simptome kao što je smanjen volumen mokraće, umor, mučninu, povraćanje, smetenost i oticanje u nogama, gležnjevima ili stopalima jer to može biti znak naglog smanjenja bubrežne funkcije
- kožni osip koji može tvoriti mjehure i izgledati poput malih meta (središnje tamne mrlje okružene svijetlim područjem, s tamnim prstenom oko ruba) (*multiformni eritem*)
- rasprostranjeni osip s mjehurićima i kožom koja se ljušti, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*)
- puno teži oblik osipa koji uzrokuje ljuštenje kože u više od 30 % površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*)

- znakove ozbiljnih mentalnih promjena ili ako netko oko vas primijeti kod vas znakove smetenosti, izrazitu pospanost, amneziju (gubitak pamćenja), slabljenje pamćenja (zaboravljivost), abnormalno ponašanje ili druge neurološke znakove uključujući nevoljne ili nekontrolirane pokrete. To mogu biti simptomi oštećenja mozga.

Najčešće prijavljene nuspojave su nazofaringitis, izrazita pospanost, glavobolja, umor i omaglica. Na početku liječenja ili kod povećanja doze nuspojave poput pospanosti, umora i omaglice mogu se javiti češće. Te bi se nuspojave vremenom trebale smanjiti.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi

- upala nosa i ždrijela;
- somnolencija (pospanost), glavobolja.

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 ljudi

- anoreksija (gubitak apetita);
- depresija, netrpeljivost ili agresivnost, tjeskoba, nesanica, nervoza ili razdražljivost;
- konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica (osjećaj nestabilnosti), bezvoljnost (nedostatak energije i volje), tremor (nevoljno drhtanje);
- vrtoglavica (osjećaj vrtnje);
- kašalj;
- bol u trbuhu, proljev, dispepsija (probavne tegobe), povraćanje, mučnina;
- osip;
- astenija/umor (zamaranje).

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 ljudi

- smanjen broj krvnih pločica, smanjen broj bijelih krvnih stanica;
- gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine;
- pokušaj samoubojstva i suicidalne misli, mentalni poremećaj, poremećaj ponašanja, halucinacije, srditost, smetenost, napadaj panike, emocionalna nestabilnost/promjene raspoloženja, uznemirenost;
- amnezija (gubitak pamćenja), smetnje pamćenja (zaboravljivost), poremećaj koordinacije/ataksija (poremećaj koordinacije pokreta), parestezije (trnci), smetnje u koncentraciji (gubitak koncentracije);
- diplopija (dvoslike), zamagljen vid;
- povišene/promijenjene vrijednosti testova jetrene funkcije ;
- gubitak kose, ekcem, svrbež;
- slabost mišića, mijalgija (bol u mišićima);
- ozljeda.

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1 000 ljudi

- infekcija;
- smanjen broj svih vrsta krvnih stanica;
- teške alergijske reakcije (DRESS, anafilaktička reakcija [teška i ozbiljna alergijska reakcija], [angioedem oticanje lica, usana, jezika i grla]);
- snižena koncentracija natrija u krvi;
- samoubojstvo, poremećaj osobnosti (problemi u ponašanju), poremećaj mišljenja (sporo razmišljanje, nemogućnost koncentriranja);
- delirij;
- encefalopatija ((detaljan opis simptoma vidjeti u dijelu „Recite odmah svom liječniku);
- napadaji se mogu pogoršati ili se javljati češće;
- nekontrolirani mišićni grčevi koji zahvaćaju glavu, trup i ekstremitete, teškoće u kontroliranju pokreta, hiperkinezija (hiperaktivnost);
- promjena srčanog ritma (elektrokardiogram);
- upala gušterače;
- zatajenje jetre, hepatitis;

- iznenadno smanjenje bubrežne funkcije;
- crvenilo kože koje može tvoriti mjehurće i izgledati kao male mete (sa središnjim tamnim točkama okruženim blijedim područjem i tamnim prstenom oko ruba) (*erythema multiforme*), jako rasprostranjen osip s mjehurićima i kožom koja se ljušti, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*), i mnogo teži oblik koji uzrokuje ljuštenje kože na više od 30% površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*);
- rabdomioliza (oštećenje mišićnog tkiva) i povezano povećanje kreatinin fosfokinaze u krvi. Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla;
- šepanje ili poteškoće s hodom;
- kombinacija vrućice, ukočenosti mišića, nestabilnog krvnog tlaka i brzine otkucaja srca, zbunjenosti, niske razine svijesti (mogu biti znakovi poremećaja koji se naziva *neuroleptični maligni sindrom*). Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla.

Vrlo rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 ljudi

- neželjene, ponavljajuće misli ili osjeti ili poriv da nešto iznova ponavljate (opsesivno-kompulzivni poremećaj).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Matever

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP:“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Matever sadrži

Djelatna tvar zove se levetiracetam. Jedan ml otopine za infuziju sadrži 100 mg levetiracetama.

Drugi sastojci su: natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, natrijev klorid, voda za injekcije.

Kako Matever izgleda i sadržaj pakiranja

Matever koncentrat za otopinu za infuziju (Matever koncentrat) je bistra, bezbojna, sterilna tekućina. Bočica od 5 ml Matever koncentrata je pakirana u kartonsku kutiju sa 10 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
15351 Pallini, Attiki
Grčka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

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

Latvija
Pharmathen S.A.

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

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Tel: +30 210 66 04 300

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

Uputa za pravilnu primjenu lijeka Matever nalazi se u dijelu 3.

Jedna bočica Matever koncentrata sadrži 500 mg levetiracetama (5 ml koncentrata od 100 mg/ml). Vidjeti Tablicu 1 za preporučenu pripremu i primjenu Matever koncentrata kako bi se postigla ukupna dnevna doza od 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, ili 3000 mg u dvije podijeljene doze.

Tablica 1. Priprema i primjena Matever koncentrata

Doza	Volumen koji se treba izvući iz bočice	Volumen otopine za razrjeđivanje	Vrijeme infuzije	Učestalost primjene	Ukupna dnevna doza
250 mg	2,5 ml (pola bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	Dva puta na dan	500 mg/dan
500 mg	5 ml (jedna bočica od 5 ml)	100 ml	15 minuta	Dva puta na dan	1 000 mg/dan
1 000 mg	10 ml (dvije bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	Dva puta na dan	2 000 mg/dan
1 500 mg	15 ml (tri bočice od 5 ml)	100 ml	15 minuta	Dva puta na dan	3 000 mg/dan

Ovaj lijek je samo za jednokratnu primjenu, neupotrijebljena otopina mora se odbaciti.

Rok valjanosti u primjeni: s mikrobiološkog stajališta lijek treba upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako se razrjeđivanje nije provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Utvrđeno je da je Matever koncentrat fizikalno kompatibilan i kemijski stabilan kada se pomiješa sa sljedećim otopinama za razrjeđivanje tijekom barem 24 sata i ako se čuva u PVC vrećama pri kontroliranoj sobnoj temperaturi 15-25°C.

Otopine za razrjeđivanje:

- o natrijev klorid 9 mg/ml (0,9%) otopina za injekciju
- Ringerov laktat otopina otopina za injekciju
- glukoza 50 mg/ml (5%) otopina za injekciju