

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Matever 250 mg apvalkotās tabletes
Matever 500 mg apvalkotās tabletes
Matever 750 mg apvalkotās tabletes
Matever 1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Matever 250 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 250 mg levetiracetāma (*Levetiracetamum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 0,0025 mg saulrieta dzeltenā FCF alumīnija krāsvielas (E110).

Matever 500 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg levetiracetāma (*Levetiracetamum*).

Matever 750 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 750 mg levetiracetāma (*Levetiracetamum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 0,08 mg saulrieta dzeltenā FCF alumīnija krāsvielas (E110).

Matever 1000 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1000 mg levetiracetāma (*Levetiracetamum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 3,8 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Matever 250 mg apvalkotās tabletes

Zilas, iegarenas, bikonveksas apvalkotās tabletes.

Matever 500 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, iegarenas, bikonveksas apvalkotās tabletes.

Matever 750 mg apvalkotās tabletes

Rozā, iegarenas, bikonveksas apvalkotās tabletes.

Matever 1000 mg apvalkotās tabletes

Baltas, iegarenas, bikonveksas apvalkotās tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Matever indicēts monoterapijai parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju.

Matever indicēts papildterapijai šādos gadījumos:

- parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai ar epilepsiju slimiem pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma;
- mioklonisku krampju ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju;
- primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un idiopātiskas ģeneralizētas epilepsijas ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Parciālie krampji

Ieteicamā deva monoterapijai (no 16 gadu vecuma) un papildterapijai ir tāda pati; kā aprakstīts turpmāk.

Visas indikācijas

Pieaugušie (≥ 18 g.v.) un pusaudži (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk

Terapeitiskā sākuma deva ir 500 mg divas reizes dienā. Šo devu var sākt lietot pirmajā ārstēšanas dienā. Tomēr, pamatojoties uz ārsta novērtējumu par lēkmju samazināšanos salīdzinājumā ar iespējamām blakusparādībām, var dot mazāku sākuma devu 250 mg divas reizes dienā. Pēc divām nedēļām to var palielināt līdz 500 mg divas reizes dienā.

Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības dienas devu var palielināt līdz 1 500 mg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt par 250 mg vai 500 mg divas reizes dienā ik pēc 2–4 nedēļām.

Pusaudži (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, un bērni no 1 mēneša vecuma

Ārstam ir jānozīmē vispiemērotākā zāļu forma, iepakojums un stiprums atbilstoši pacienta ķermeņa masai, vecumam, un nepieciešamajai devai. Devas pielāgošanu, pamatojoties uz ķermeņa masu, skatīt sadaļā *Pediatriskā populācija*.

Pārtraukšana

Ja levetiracetāma lietošana jāpārtrauc, tad ieteicams to darīt pakāpeniski (piemēram, pieaugušiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg: devu samazināt pa 500 mg divreiz dienā ik pēc divām līdz četrām nedēļām; zīdaiņiem, vecākiem par 6 mēnešiem, bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg: devu samazināt par ne vairāk kā 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām; zīdaiņiem (jaunākiem par 6 mēnešiem): devu samazināt par ne vairāk kā 7 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem (pēc 65 g.v.)

Devu ieteicams pielāgot gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt “Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Nieru darbības traucējumi

Dienas deva jāizvēlas individuāli atkarībā no nieru darbības.

Pieaugušajiem pacientiem skatīt tabulu tālāk un pielāgot devu kā norādīts. Lai izmantotu šo dozēšanas tabulu, pacientam jānosaka kreatinīna klīrenss (KL_{kr}) ml/min. KL_{kr} ml/min var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, ar šādu formulu:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{vecums (gadi)}] \times \text{masa (kg)}}{72 \times \text{seruma kreatinīns (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ sievietēm})$$

Tad KL_{kr} tiek pielāgots ķermeņa izmēriem (ĶI) sekojoši:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{KL_{kr} \text{ (ml/min)}}{\text{Personas } \text{ĶI (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Devas korekcijas pieaugušiem pacientiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Deva un lietošanas biežums
Normāli	≥ 80	500–1 500 mg divreiz dienā
Viegli	50–79	500–1 000 mg divreiz dienā
Vidēji smagi	30–49	250–750 mg divreiz dienā
Smagi	< 30	250–500 mg divreiz dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze ⁽¹⁾	-	500–1 000 mg vienreiz dienā ⁽²⁾

⁽¹⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 750 mg piesātinošā deva.

⁽²⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 250–500 mg papilddeva.

Bērniem, kam ir nieru darbības traucējumi, levetiracetāma deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkcijām, jo levetiracetāma klīrenss ir saistīts ar nieru darbību. Šo ieteikumu pamato pētījums, kurā tika iesaistīti pieauguši pacienti ar nieru darbības traucējumiem.

KL_{kr} ml/min/1,73 m² var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem, lietojot šādu formulu (Schwartz formula):

$$KL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Augums (cm)} \times ks}{\text{Seruma kreatinīns (mg/dl)}}$$

$ks=0,45$ laikā dzimušajiem bērniem līdz 1 gada vecumam; $ks=0,55$ bērniem līdz 13 gadiem un pusaudžu meitenēm; $ks=0,7$ pusaudžu zēniem.

Devas korekcijas zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Deva un lietošanas biežums ⁽¹⁾	
		Zīdaiņi no 1 mēneša un jaunāki par 6 mēnešiem	Zīdaiņi no 6 līdz 23 mēnešiem, bērni un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg
Normāli	≥ 80	7–21 mg/kg (0,07–0,21 ml/kg) divreiz dienā	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) divreiz dienā
Viegli	50–79	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) divreiz dienā	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) divreiz dienā
Vidēji smagi	30–49	3,5–10,5 mg/kg (0,035–0,105 ml/kg) divreiz dienā	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) divreiz dienā
Smagi	< 30	3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) divreiz dienā	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) divreiz dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze	-	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) vienreiz dienā ^{(2) (4)}	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) vienreiz dienā ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetāma šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto devā līdz 250 mg, devām, kuras nedalās ar 250, ja dozēšanas ieteikums nav sasniedzams, lietojot vairākas tabletes un pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes.

⁽²⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽³⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽⁴⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) papilddeva.

⁽⁵⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) papilddeva.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāmaina. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kreatinīna klīrenss var nenorādīt nieru mazspējas pakāpi. Tāpēc, ja kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min/1,73 m², dienas balstdevu ieteicams samazināt par 50 %.

Pediatriskā populācija

Ārstam jāordinē pacienta vecumam, ķermeņa masai un devai visatbilstošākā zāļu forma, iepakojums un stiprums.

Tabletes nav piemērotas lietošanai zīdaiņiem un bērniem, jaunākiem par 6 gadiem. Šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērotākā zāļu forma lietošanai šajā populācijā. Turklāt, pieejamo tablešu stiprumi nav piemēroti sākotnējai terapijai bērniem, kuri sver mazāk par 25 kg, kā arī pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, vai lietošanai devās līdz 250 mg. Visos iepriekš minētajos gadījumos jālieto šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Monoterapija

Matever drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadiem monoterapijā, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Pusaudžiem (16 un 17 gadus veciem) ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku, ar vai bez sekundārās ģeneralizācijas un nesen diagnosticētas epilepsijas gadījumā ar daļējiem krampjiem.
Lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu *Pieaugušie (≥ 18 g.v.) un pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk.*

Papildterapija 6–23 mēnešus veciem zīdaiņiem, bērniem (2–11 g.v.) un pusaudžiem (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg

Šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērotākā zāļu forma lietošanai zīdaiņiem un bērniem, jaunākiem par 6 gadiem.

Bērniem no 6 gadu vecuma un vecākiem, Matever šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto gadījumos, kad devas ir mazākas par 250 mg, gadījumos, kad ieteicamā deva nevar tikt sasniegta, lietojot vairākas 250 mg tabletes, un pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes.

Jālieto vismazākā efektīvā deva visām indikācijām. Sākuma devai bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 25 kg, jābūt 250 mg divas reizes dienā līdz maksimālajai devai 750 mg divas reizes dienā.

Visu indikāciju gadījumā bērniem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, deva ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Visām indikācijām, lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu *Pieaugušie (≥ 18 g.v.) un pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk*.

Papildterapija zīdaiņiem vecumā no 1 mēneša līdz jaunākiem par 6 mēnešiem

Šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērots lietošanai zīdaiņiem.

Lietošanas veids

Apvalkotās tabletes jālieto perorāli; norijot un uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu, kopā ar ēdienu vai bez tā. Pēc perorālas levetiracetāma lietošanas mutē var būt rūgta garša. Dienas devu lieto divās vienādās reizes devās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai citiem pirolidona atvasinājumiem, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru darbības traucējumi

Lietojošiem levetiracetāmu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var būt nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pirms devas izvēles ieteicams novērtēt nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Akūts nieru bojājums

Levetiracetāma lietošana ļoti retos gadījumos ir saistīta ar akūtu nieru bojājumu, kas var rasties dažas dienas līdz vairākus mēnešus pēc zāļu lietošanas.

Asins šūnu skaits

Retos gadījumos saistībā ar levetiracetāma lietošanu, parasti ārstēšanas sākumā, aprakstīts samazināts asins šūnu skaits (neitropēnija, agranulocitoze, leukopēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija). Ieteicams veikt pilnu asins ainu pacientiem ar izteiktu vājumu, drudzi, atkārtotām infekcijām vai koagulācijas traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pašnāvība

Ir ziņots par pašnāvības mēģinājumiem, pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kuri ārstēti ar pretepilepsijas zālēm (ieskaitot levetiracetāmu). Randomizētu, placebo kontrolētu pētījumu ar pretepilepsijas zālēm metaanalīze uzrāda neredzami palielinātu pašnāvības domu un uzvedības risku. Šā riska mehānisms nav zināms.

Tādēļ jāuzrauga vai pacientiem nerodas depresija un/vai pašnāvības domas un darbības, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka depresijas un/vai pašnāvības domu un darbību rašanās gadījumā jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Neparasta un agresīva uzvedība

Levetiracetāms var izraisīt psihotiskus simptomus un uzvedības traucējumus, tai skaitā aizkaitināmību un agresivitāti. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar levetiracetāmu, jāuzrauga psihisko pazīmju rašanās, kas izpaužas kā ievērojamas garastāvokļa un/vai personības izmaiņas. Ja tiek pamanīta šāda uzvedība, jāapsver pielāgota ārstēšana vai pakāpeniska terapijas pārtraukšana. Ja tiek izlemts pārtraukt terapiju, lūdzu, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Krampju pasliktināšanās

Tāpat kā citu veidu pretepilepsijas līdzekļi, levetiracetāms var reti saasināt krampju biežumu vai smagumu. Par šo paradoksālo efektu lielākoties tika ziņots pirmajā mēnesī pēc levetiracetāma lietošanas uzsākšanas vai devas palielināšanas, un tas bija atgriezenisks, pārtraucot zāļu lietošanu vai samazinot devu. Pacientiem jāiesaka nekavējoties konsultēties ar ārstu epilepsijas saasināšanās gadījumā. Ir ziņots, piemēram, par efektivitātes trūkumu vai krampju pasliktināšanos pacientiem ar epilepsiju, kas saistīta ar nātrija sprieguma kanāla alfa apakšvienības 8 (SCN8A) mutācijām.

QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā novēroti reti EKG QT intervāla pagarināšanās gadījumi. Lietojot levetiracetāmu pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanos, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē QTc intervālu, vai pacientiem ar attiecīgu, iepriekš esošu sirds slimību vai elektrolītu traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Tabletes nav piemērotas lietošanai zīdaiņiem un bērniem, jaunākiem par 6 gadiem.

Pieejamie dati par lietošanu bērniem neliecina par ietekmi uz augšanu un pubertāti. Tomēr joprojām nav zināms, vai ir ilgstoša ietekme uz mācīšanos, garīgo attīstību, augšanu, endokrīnajām funkcijām, pubertāti un reproduktīvo potenciālu.

Palīgvielas

Matever 250 mg, 750mg apvalkotās tabletes satur krāsvielu E110, kura var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Matever 1000 mg apvalkotās tabletes satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretepilepsijas līdzekļi

Klīnisko pētījumu, kuros tika iesaistīti pieaugušie, pirmsreģistrācijas dati liecina, ka levetiracetāms neietekmē pašreiz izmantojamo pretepilepsijas līdzekļu (fenitoīna, karbamazepīna, valproiskābes, fenobarbitāla, lamotrigīna, gabapentīna un primidona) koncentrāciju serumā un šie pretepilepsijas līdzekļi neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Tāpat kā pieaugušajiem, nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību bērniem, kas saņem levetiracetāmu līdz 60 mg/kg dienā.

Retrospektīvs farmakokinētiskās mijiedarbības novērtējums ar epilepsiju slimiem bērniem un pusaudžiem (4–17 g.v.) apstiprināja, ka levetiracetāma perorāla papildterapija neietekmē vienlaikus lietota karbamazepīna un valproāta koncentrāciju serumā līdzsvara stāvoklī. Tomēr dati liecina, ka bērniem, kas lieto enzīmus inducējošos pretepilepsijas līdzekļus, levetiracetāma klīrenss palielinās par 20 %. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Probenecīds

Konstatēts, ka probenecīds (500 mg četras reizes dienā) – nieru kanāliņu sekrēcijas blokators – kavē primārā metabolīta, bet ne levetiracetāma renālo klīrensu. Tomēr metabolīta koncentrācija saglabājas zema.

Metotreksāts

Ir ziņots, ka vienlaicīgi lietojot levetiracetāmu un metotreksātu, samazinās metotreksāta klīrenss, izraisot palielinātu/pagarinātu metotreksāta koncentrāciju asinīs, līdz pat potenciāli toksiskam līmenim. Metotreksāta un levetiracetāma līmenis asinīs rūpīgi jāvēro pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar abām zālēm.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi un cita farmakokinētiskā mijiedarbība

Levetiracetāms 1 000 mg dienas devā neietekmē perorālo pretapaugļošanās līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela) farmakokinētiku; nemainījās arī endokrīnie raksturlielumi (luteinizējošais hormons un progesterons). Levetiracetāms 2 000 mg dienas devā neietekmē digoksīna un varfarīna farmakokinētiku; protrombīna laiks nemainījās. Lietošana vienlaikus ar digoksīnu, perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem un varfarīnu neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Caurejas līdzekļi

Ir bijuši atsevišķi ziņojumi par pazeminātu levetiracetāma efektivitāti, ja vienlaicīgi lietots osmotiskas darbības caurejas līdzeklis makrogols un levetiracetāms iekšķīgi. Tādēļ makrogolu nedrīkst lietot iekšķīgi vienu stundu pirms un vienu stundu pēc levetiracetāma lietošanas.

Uzturs un alkohols

Levetiracetāma uzsūkšanās apjomu uzturs neietekmē, taču nedaudz mazinās uzsūkšanās ātrums. Nav pieejami dati par levetiracetāma mijiedarbību ar alkoholu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Reproduktīvā vecuma sievietēm nepieciešama speciālista konsultācija. Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata ārstēšana ar levetiracetāmu. Tāpat kā visu citu pretepilepsijas zāļu gadījumā, arī levetiracetāma lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt krampju lēkmju saasināšanos, kas var nopietni kaitēt sievietei un nedzimušajam bērnam. Vairāku pretepilepsijas līdzekļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu defektu risku nekā monoterapija (atkarībā no lietotā pretepilepsijas līdzekļa), tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Grūtniecība

Liels pēcreģistrācijas datu apjoms par sievietēm, kuras grūtniecības pirmajā trimestrī saņēma levetiracetāmu monoterapijā (vairāk nekā 1 800, no kurām vairāk nekā 1 500 zāles saņēma grūtniecības 1. trimestrī), neliecina par lielu iedzimtu defektu riska pieaugumu. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma monoterapijas iedarbību in utero uz bērnu neiroloģisko attīstību. Dati, kas iegūti no diviem novērošanas, uz populāciju balstītiem reģistru pētījumiem, kas veikti galvenokārt vienā un tajā pašā datu kopā no Ziemeļvalstīm, un kuros iekļauti vairāk nekā 1000 bērnu, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras pirms dzemdībām saņēma levetiracetāma monoterapiju, neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku, salīdzinot ar bērniem, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, un kuri in utero netika pakļauti pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai. Vidējais novērošanas laiks bērniem levetiracetāma grupā bija īsāks nekā bērnu grupai, kura netika pakļauta pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai (piem., 4,4 gadi salīdzinājumā ar 6,8 gadiem vienā no pētījumiem).

Levetiracetāmu drīkst lietot grūtniecības laikā, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas tiek izlemts, ka tas ir klīniski nepieciešams. Šādā gadījumā ieteicama vismazākā efektīvā deva.

Fizioloģiskās izmaiņas grūtniecības laikā var samazināt levetiracetāma koncentrāciju. Grūtniecības laikā novērota levetiracetāma koncentrācijas plazmā samazināšanās. Šī samazināšanās spīgtāk izteikta trešā trimestra laikā (līdz 60 % no pamatkoncentrācijas pirms grūtniecības). Lietojot levetiracetāmu sievietēm grūtniecības laikā, jānodrošina atbilstoša klīniskā aprūpe.

Barošana ar krūti

Levetiracetāms izdalās cilvēka pienā, tāpēc barošana ar krūti nav ieteicama. Tomēr, ja ārstēšana ar levetiracetāmu ir nepieciešama barošanas ar krūti laikā, jāizvērtē ārstēšanas ieguvums/risks, ņemot vērā barošanas ar krūti nozīmīgumu.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktā). Klīniskie dati nav pieejami, potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Levetiracetāms maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamās atšķirīgās individuālās jutības dēļ dažiem pacientiem, it īpaši ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas, var būt miegainība vai citi ar centrālo nervu sistēmu saistīti simptomi. Tāpēc pacientiem, kas veic īpašas iemaņas prasošu darbu, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanu vai mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība. Pacientiem nav ieteicams vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr nav noteikts, ka viņu spējas to darīt nav pavājinātas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts, miegainība, galvassāpes, nogurums un reibonis. Zemāk uzskaitīto blakusparādību profils ir pamatots ar apkopoto placebo kontrolēto klīnisko pētījumu ar visām indikāciju norādēm analīzi, kur kopējais ar levetiracetāmu ārstēto pacientu skaits bija 3 416. Šie dati tiek papildināti ar levetiracetāma lietošanu attiecīgajos atklātajos pētījumu pagarinājumos, kā arī ar pēcreģistrācijas pieredzi. Levetiracetāma drošuma profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās (pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem) un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos (pieaugušiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem >1 mēnesi) un lietošanas laikā pēc reģistrācijas novērotās blakusparādības sarindotas tabulā pa sistēmas orgānu grupām un biežuma. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā, un to novērotais biežums izteikts šādi: ļoti bieži: ($\geq 1/10$); bieži: ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk: ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti: ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) un ļoti reti: ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Ļoti reti</u>
<u>Infekcijas un infestācijas</u>	Nazofaringīts			Infekcija	
<u>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</u>			Trombocitopēnija, leikopēnija	Pancitopēnija, neitropēnija, agranulocitoze	
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>				Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ⁽¹⁾ ,	

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Loti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Loti reti</u>
				paaugstināta jutība (tai skaitā, angioedēma un anafilakse)	
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>		Anoreksija	Ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās	Hiponatrēmija	
<u>Psihiskie traucējumi</u>		Depresija, naidīgums/ agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte/ aizkaitināmība	Pašnāvības mēģinājums, domas par pašnāvību, psihotiski traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla labilitāte/ garastāvokļa svārstības, ažitācija	Pašnāvība, personības pārmaiņas, domāšanas traucējumi, delīrijs	Obsesīvi kompulsīvi Traucējumi ⁽²⁾
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	Miegainība, galvassāpes	Krampji, līdzsvara traucējumi, reibonis, letarģija, trīce	Amnēzija, atmiņas pasliktināšanās, koordinācijas traucējumi/ataksija, parestēzijas, uzmanības traucējumi	Horeoatetoze, diskinēzija, hiperkinēze, gaitas traucējumi, encefalopātija, krampju saasināšanās, ļaudabīgais neiroleptiskais sindroms ⁽³⁾	
<u>Acu bojājumi</u>			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>		Reibonis			
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>				Elektrokardiogrammā pagarināts QT	
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>		Klepus			
<u>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</u>		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
<u>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</u>			Izmaiņtas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Loti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Loti reti</u>
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermās nekrolīze, Stīvensa–Džonsona sindroms, multiformā eritēma	
<u>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs ⁽³⁾	
<u>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</u>				Akūts nieru bojājums	
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>		Astēnija/nogurums			
<u>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</u>			Traumas		

⁽¹⁾ Skatīt minēto blakusparādību aprakstu.

⁽²⁾ Pēcregistrācijas uzraudzībā ir novēroti ļoti reti obsesīvi kompulsīvu traucējumu (OKT) attīstības gadījumi pacientiem, kuriem anamnēzē ir OKT vai psihiski traucējumi.

⁽³⁾ Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Minēto blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas ar vairāku orgānu iesaisti

Ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem reti ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti (pazīstamas arī kā zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Klīniskās izpausmes var attīstīties 2 līdz 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Šo reakciju izpausme ir dažāda, bet tās tipiski izpaužas kā drudzis, izsitumi, sejas tūska, limfadenopātija, novirzes asins ainā, un var būt saistītas ar dažādu orgānu sistēmu, galvenokārt aknu, iesaisti. Ja ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti, levetiracetāma lietošana ir jāpārtrauc.

Anoreksijas risks ir lielāks gadījumos, kad levetiracetāms tiek lietots vienlaicīgi ar topiramātu. Pārtraucot levetiracetāma lietošanu vairākos alopēcijas gadījumos tika novērota reģenerācija. Dažos pancitopēnijas gadījumos tika noteikts kaulu smadzeņu nomākums.

Encefalopātijas gadījumus parasti novēroja ārstēšanas sākumā (dažas dienas līdz dažus mēnešus) un tie bija atgriezeniski pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pediātriskā populācija.

Kopā 190 pacienti, vecumā no 1 mēneša līdz 4 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātos pētījumu pagarinājumos. Sešdesmit (60) no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. 645 pacienti, vecumā no 4–16 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātos pētījumu pagarinājumos. 233 no šiem pacientiem tika

ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. Abās šajās pediatrijas vecuma grupās dati ir papildināti ar pēcreģistrācijas pieredzi par levetiracetāma lietošanu.

Papildus, 101 zīdains, jaunāks par 12 mēnešiem, tika iekļauts kādā no pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem. Netika atklātas jaunas bažas par levetiracetāma drošumu zīdaiņiem ar epilepsiju, jaunākiem par 12 mēnešiem.

Levetiracetāma blakusparādību profils parasti ir līdzīgs visās vecuma grupās un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām. Drošuma rezultāti pediatrijas pacientiem placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija salīdzināmi ar levetiracetāma drošuma profilu pieaugušajiem, izņemot uzvedības un psihiskās blakusparādības, kas bērniem tika konstatētas biežāk nekā pieaugušiem. Bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 16 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par vemšanu (ļoti bieži, 11,2 %), aģitāciju (bieži, 3,4 %), garastāvokļa maiņām (bieži, 2,1 %), emocionālu labilitāti (bieži, 1,7 %), agresiju (bieži, 8,2 %), neparastu uzvedību (bieži, 5,6 %) un letargiju (bieži, 3,9 %). Zīdaiņiem un bērniem vecumā no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par aizkaitināmību (ļoti bieži, 11,7 %) un koordinācijas traucējumi (bieži, 3,3 %).

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, drošuma pētījumā, kurš veidots, lai novērtētu līdzvērtīgu efektivitāti, bērniem tika novērtēta levetiracetāma kognitīvā un neiropsiholoģiskā ietekme 4–16 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem. Tika secināts, ka levetiracetāms nebija atšķirīgs (bija ne sliktāks) no placebo attiecībā uz izmaiņām Leiter-R Uzmanības un Atmiņas, Atmiņas struktūras un procesu rādītājos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, pētījumā iekļauto pacientu populācijā. Rezultāti, kas saistīti ar uzvedības un emocionālo darbību, norādīja pasliktināšanos attiecībā uz agresīvu uzvedību ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem, novērtējot to standartizēti un sistēmiski, izmantojot apstiprinātas veidlapas (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Achenbacha bērnu uzvedības pārbaudes veidlapa). Tomēr personām, kas lietoja levetiracetāmu ilgtermiņa atklātā pētījumā, nekonstatēja pasliktināšanos kopumā attiecībā uz pacientu uzvedības un emocionālo darbību; pie tam agresīvas uzvedības mērījumi nebija sliktāki kā sākotnējā vizītē.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Matever pārdozēšanas gadījumā novērota miegainība, aģitācija, agresivitāte, apziņas traucējumi, elpošanas nomākums un koma.

Pārdozēšanas ārstēšana

Pēc akūtas pārdozēšanas kuņģi var iztukšot, veicot kuņģa skalošanu vai ierosinot vemšanu. Levetiracetāmam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas ārstēšana ir simptomātiska, var veikt hemodialīzi. Dialīzes ekstrakcijas efektivitāte levetiracetāmam ir 60 % un primārajam metabolītam – 74 %.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX14.

Aktīvā viela – levetiracetāms – ir pirolidona atvasinājums (α -etil-2-okso-1-pirolidīna acetamīda S-enantiomērs), kas ķīmiski nav radniecīgs pašlaik izmantojamām aktīvām vielām ar pretepilepsijas darbību.

Darbības mehānisms

Levetiracetāma darbības mehānisms vēl nav pilnīgi skaidrs. *In vitro* un *in vivo* eksperimenti liecina, ka levetiracetāms neietekmē šūnas pamata raksturlielumus un normālo neurotransmisiju. *In vitro* pētījumi liecina, ka levetiracetāms ietekmē Ca^{2+} intraneironālo līmeni, daļēji inhibējot N-tipa Ca^{2+} kanālus un mazinot Ca^{2+} izdalīšanos no intraneironālajiem krājumiem. Turklāt tas daļēji aptur cinka un b-karbolīnu izraisīto plūsmas samazināšanos GABA un glicīna kanālos. Bez tam *in vitro* pētījumos ir pierādīts, ka levetiracetāmam ir specifiska piesaistes vieta grauzēju smadzenēs. Šī piesaistes vieta ir sinaptiskais vezikulu proteīns 2A, kas, kā tiek uzskatīts, ir iesaistīts vezikulu saplūšanas un neiomediatoru eksocitozes procesos. Leveteracetāmam un tā analogiem ir raksturīga rindas kārtība piesaistē sinaptiskajam vezikulu proteīnam 2A, kas korelē ar to pretkrampju aizsardzības spēju peļu audiogēniskajā epilepsijas modelī. Šī atrade liecina, ka levetiracetāma un sinaptiskā vezikulu proteīna 2A mijiedarbība, šķiet, varētu veicināt medikamenta antiepileptiskās darbības mehānismu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Levetiracetāms rada aizsardzību pret parciāliem un primāri ģeneralizētiem krampjiem dažādos dzīvnieku modeļos bez krampjus izraisīša efekta. Primārais metabolīts ir neaktīvs. Cilvēkam efektivitāte gan parciālu, gan ģeneralizētu epileptisku stāvokļu gadījumā (epileptiforms stāvoklis/fotoparoksismāla atbildreakcija) apstiprinājusi plašo konstatēto levetiracetāma farmakoloģisko īpašību spektru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Papildterapijai parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma ar epilepsiju:

Pieaugušajiem levetiracetāma efektivitāte pierādīta 3 dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar 1 000 mg, 2 000 mg vai 3 000 mg/dienā, sadalot 2 devās, ar ārstēšanās ilgumu līdz 18 nedēļām. Apkopotā analīze liecina, ka, lietojot stabilu devu (12/14 nedēļas), 27,7 %, 31,6 % un 41,3 % pacientu, kas saņēma attiecīgi 1 000, 2 000 vai 3 000 mg levetiracetāma un 12,6 % pacientu, kas lietoja placebo, sasniedza parciāla sākuma krampju biežuma samazināšanos nedēļā par 50 % vai vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pediatriskā populācija

Bērniem (no 4–16 gadiem) levetiracetāma efektivitāte tika pierādīta dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti 198 pacienti, un terapijas ilgums bija 14 nedēļas. Šajā pētījumā pacienti saņēma levetiracetāmu fiksētā devā 60 mg/kg/dienā (sadalot 2 devās). 44,6 % ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem un 19,6 % pacientiem ar placebo bija 50 % vai lielāka parciālo krampju biežuma samazināšanās nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 11,4 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,2 % nebija krampju vismaz 1 gadu.

Bērniem (no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 g.v.) levetiracetāma efektivitāte tika noteikta dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā, iesaistot 116 pacientus un ar ārstēšanas ilgumu 5 dienas. Šajā pētījumā pacientiem tika noteikta šķīduma iekšķīgai lietošanai dienas deva 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg vai 50 mg/kg, pamatojoties uz vecuma titrēšanas grafiku. Šajā pētījumā nepieciešamā devas titrēšana zīdaiņiem no viena mēneša līdz jaunākiem par 6 mēnešiem ir no 20 mg/kg/dienā līdz 40 mg/kg/dienā un zīdaiņiem un bērniem no 6 mēnešiem līdz jaunākiem par 4 gadiem no 25 mg/kg/dienā līdz 50 mg/kg/dienā. Kopējā dienas deva uzņemta divas reizes dienā.

Primārais efektivitātes rādītājs bija respondentu līmenis (pacientu procents, kam dienas vidējais parciālu krampju lēkmju biežums salīdzinot ar izejas datiem samazinājās par 50 %) novērtēts ar centrālo lasītāju izmantojot 48 stundu EEG. Efektivitātes analīzi veidoja 109 pacienti, kam bija vismaz 24 stundu video EEG abos – sākotnējās un vērtēšanas periodos. Par respondentiem tika uzskatīti 43,6 % ar levetiracetamu ārstēti pacienti un 19,6 % pacienti ar placebo. Atbilstoši rezultāti ir visās vecuma grupās. Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 8,6 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,8 % nebija krampju vismaz 1 gadu.

35 zīdaiņi, jaunāki par 1 gada vecumu ar parciāliem krampjiem, no kuriem 13 bija jaunāki par 6 mēnešiem, tika iekļauti placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas monoterapija pacientiem no 16 gadu vecuma ar primāri diagnosticētu epilepsiju.

Levetiracetāma monoterapijas efektivitāte 576 pacientiem (16 gadus veciem vai vecākiem) ar pirmreizēji vai nesen diagnosticētu epilepsiju tika pierādīta dubultmaskētā paralēlu grupu līdzvērtīgas efektivitātes salīdzinājumā ar karbamazepīna ilgstošas darbības zāļu formu (CR).

Pacientiem bija jābūt ar neprovocētiem parciāliem krampjiem vai ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma karbamazepīnu CR 400–1 200 mg dienā vai levetiracetāmu 1 000–3 000 mg dienā, ārstēšanas ilgums bija līdz 121 nedēļai atkarībā no atbildes reakcijas.

6 mēnešu periodu bez krampjiem sasniedza 73,0 % ar levetiracetāmu ārstētie pacienti un 72,8 % pacientu, kas ārstēti ar karbamazepīnu CR; pieļaujamā starpība starp ārstēšanas veidiem bija 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Vairāk kā pusei pacientu nebija krampju 12 mēnešus (56,6 % un 58,5 % attiecīgi ar levetiracetāmu un karbamazepīnu CR ārstētiem pacientiem).

Pētījumā, kas atspoguļoja klīnisko praksi, uzturošie pretepilepsijas medikamenti varēja tikt atcelti ierobežotam pacientu skaitam, kas atbildēja uz levetiracetāma papildterapiju (36 pieaugušajiem pacientiem no 69).

Papildterapija mioklonisko krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar Juvenilo Mioklonisko Epilepsiju.

Levetiracetāma klīniskā efektivitāte tika noteikta 16 nedēļu ilgā dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, ar 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri slimo ar mioklonisku juvenilu epilepsiju ar dažādiem mioklonisko krampju sindromiem.

Šajā pētījumā levetiracetāms tika dots 3 000 mg/dienā, sadalot 2 devās. 58,3 % ar levetiracetāmu un 23,3 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija mioklonisko krampju dienu samazināšanās par vismaz 50 % nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 28,6 % pacientu neradās miokloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 21,0 % neradās miokloniski krampji vismaz 1 gadu.

Papildterapija primāri ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju.

Levetiracetāma efektivitāte dažādu sindromu gadījumā (juvenila miokloniska epilepsija, juvenila absansu epilepsija, bērnu absansu epilepsija vai epilepsija ar *Grand Mal* krampjiem pamostoties) tika pierādīta 24 nedēļu dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti pieaugušie, pusaudži un neliels skaits bērnu, kuri slimo ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju ar primāri ģeneralizētiem toniski kloniskiem (PĢTK) krampjiem.

Šajā pētījumā levetiracetāma deva bija 3 000 mg/dienā pieaugušajiem un pusaudžiem vai 60 mg/kg/dienā bērniem, sadalot 2 devās.

72,2 % no pacientiem, ārstētiem ar levetiracetāmu un 45,2 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija 50 % uzlabošanās PĢTK krampju lēkmēm nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 47,4 % pacientu neradās toniski kloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 31,5 % toniski kloniski krampji neradās vismaz 1 gadu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Levetiracetāms ir ļoti labi šķīstošs savienojums ar labu izplatīšanās spēju. Farmakokinētiskais raksturojums ir lineārs ar nelielām atšķirībām gan starp subjektiem, gan katra subjekta organismā. Pēc atkārtotas lietošanas klīrenss nemainās. Nav nekādu atšķirīgu pazīmju, ko noteiktu dzimums, rase vai diennakts cikls. Farmakokinētiskās īpašības veseliem brīvprātīgajiem un epilepsijas pacientiem ir līdzīgas.

Pilnīgās un lineārās uzsūkšanās dēļ līmenis plazmā nosakāms pēc perorāli lietotās levetiracetāma devas, kas izteikta mg/kg ķermeņa masas. Tāpēc levetiracetāma līmenis plazmā nav jākontrolē.

Pieaugušajiem un bērniem ir pierādīta nozīmīga korelācija starp koncentrāciju siekalās un plazmā (siekalu/plazmas koncentrācijas koeficients bija 1–1,7, ja tika lietotas tabletes, un 4 stundas pēc devas lietošanas, ja tika iedzerts šķīdums iekšķīgai lietošanai).

Pieaugušajiem un pusaudžiem

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas levetiracetāms ātri uzsūcas. Perorālā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir gandrīz 100 %.

Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta 1,3 stundas pēc devas lietošanas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc divu dienu lietošanas divreiz dienā.

Maksimālā koncentrācija (C_{max}) pēc attiecīgi vienas 1 000 mg devas un vairākām 1 000 mg devām divreiz dienā parasti ir attiecīgi 31 un 43 µg/ml.

Uzsūkšanās apjoms nav atkarīgs no devas un to neietekmē uzturs.

Izkliede

Nav pieejamas ziņas par izkriedi cilvēka audos.

Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (< 10 %).

Levetiracetāma izkriedes tilpums ir aptuveni 0,5–0,7 l/kg, kas ir tuvu kopējam organisma ūdens tilpumam.

Biotransformācija

Levetiracetāms cilvēka organismā ekstensīvi nemetabolizējas. Svarīgākais metabolisma ceļš (24 % devas) ir acetamīda grupas enzimatiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P₄₅₀ izoformas. Acetamīda grupas hidrolīze nosakāma daudzos audos, tostarp asins šūnās. Metabolīts ucb L057 ir farmakoloģiski neaktīvs.

Atklāti arī divi nenožīmīgāki metabolīti. Viens tika iegūts pirolidona gredzena hidroksilēšanā (1,6 % devas), bet otrs pirolidona gredzenu atverot (0,9 % devas).

Citi neidentificēti savienojumi ir tikai 0,6 % devas.

In vivo ne levetiracetāmam, ne tā primārajam metabolītam nav konstatēta enantiomēriska interkonversija.

In vitro levetiracetāmam un tā primārajam metabolītam nav atklāta spēja inhibēt svarīgāko cilvēka aknu citohroma P₄₅₀ izoformas (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 1A2), glikuroniltransferāzes (UGT1A1 un UGT1A6) un epoksīda hidroksilāzes aktivitāti. Turklāt levetiracetāms neietekmē valproiskābes *in vitro* glikuronizāciju.

Cilvēka hepatocītu kultūrā levetiracetāms neietekmēja vai tam bija neliela ietekme uz CYP1A2, SUL1E1 vai UGT1A1. Levetiracetāms izraisīja mērenu CYP2B6 un CYP3A4 indukciju. *In vitro* un *in vivo* savstarpējās mijiedarbības dati par orālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem, digoksīnu un varfarīnu norāda, ka *in vivo* nav paredzama nozīmīga enzīmu indukcija. Tāpēc Matever un citu vielu mijiedarbība ir mazticama.

Eliminācija

Plazmas pusperiods pieaugušajiem ir 7 ± 1 stunda, kas nemainās ne atkarībā no devas, ne ievadīšanas veida, ne arī atkārtotas lietošanas gadījumā. Vidējais kopējais organisma klīrenss ir 0,96 ml/min/kg.

Svarīgākais izvadīšanas ceļš ir ar urīnu, kas vidēji ir 95 % devas (aptuveni 93 % devas tiek izvadīti 48 stundās). Izvadīšana ar izkārnījumiem ir tikai 0,3 % devas.

Kumulatīvā levetiracetāma un tā primārā metabolīta ekskrecija urīnā pirmās 48 stundās ir attiecīgi 66 % un 24 % devas.

Levetiracetāma un ucb L057 nieru klīrenss ir attiecīgi 0,6 un 4,2 ml/min/kg, kas liecina, ka levetiracetāms tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas ceļā ar sekojošu reabsorbciju kanāliņos. Primārais metabolīts papildus filtrācijai kamoliņos tiek izvadīts arī aktīvas kanāliņu sekrēcijas ceļā. Levetiracetāma eliminācija korelē ar kreatinīna klīrensu.

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem pusperiods palielinās par aptuveni 40 % (10–11 stundām). Tas saistīts ar nieru darbības pavājināšanos šai pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Nieru darbības traucējumi

Gan levetiracetāma, gan tā primārā metabolīta šķietamais organisma klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu. Tāpēc pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem Matever dienas balstdevu ieteicams pielāgot kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Anūriskiem pieaugušiem pacientiem ar terminālu nieru slimību laikā starp dialīzes seansi un dialīzes seansa laikā pusperiods bija attiecīgi 25 un 3,1 stunda.

Parasta 4 stundu dialīzes seansa laikā levetiracetāma fracionētā izvadīšana bija 51 %.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērotas nozīmīgas levetiracetāma klīrensa pārmaiņas. Vairumam pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem vienlaicīgu nieru darbības traucējumu dēļ levetiracetāma klīrenss samazinājās par vairāk nekā 50 % (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

Bērniem (4–12 g.v.)

Pēc vienas devas (20 mg/kg) perorālas ievadīšanas ar epilepsiju slimiem bērniem (6–12 g.v.) levetiracetāma pusperiods bija 6,0 stundas. Šķietamais organisma klīrenss ir par aptuveni 30 % lielāks nekā pieaugušiem epilepsijas pacientiem.

Pēc atkārtotas iekšķīgas lietošanas (20–60 mg/kg/dienā) ar epilepsiju slimiem bērniem (4–12 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota 0,5–1 stundu pēc devas lietošanas. Tika novērots, ka maksimālā koncentrācija plazmā un laukums zem līknes palielinājās lineāri un proporcionāli devai. Eliminācijas pusperiods bija apmēram 5 stundas. Šķietamais organisma klīrenss bija 1,1 ml/min/kg.

Zīdaiņiem un bērniem (1 mēn. – 4 g.v.)

Pēc 100 mg/ml šķīduma iekšķīgai lietošanai vienreizējas devas (20 mg/kg) lietošanas ar epilepsiju slimiem bērniem (1 mēn. – 4 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts, un maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota apmēram 1 stundu pēc devas lietošanas. Farmakokinētikas pētījumu rezultāti liecināja, ka pusperiods bija īsāks (5,3 h) nekā pieaugušiem (7,2 h), un šķietamais klīrenss bija ātrāks (1,5 ml/min/kg) nekā pieaugušiem (0,96 ml/min/kg).

Farmakokinētiskā analīze populācijā veikta pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz 16 gadiem; ķermeņa masa nozīmīgi korelēja ar šķietamo klīrensu (paaugstinoties ķermeņa masai paaugstinās klīrens) un šķietamo izkļiedes tilpumu. Abus parametrus iespaido arī vecums. Šis efekts ir izteiktāks jaunākiem zīdaiņiem un samazinājās vecumam pieaugot, kļūstot nenozīmīgs ap 4 gadu vecumu.

Farmakokinētiskās analīzes abās populācijās uzrādīja ap 20 % levetiracetāma šķietamā klīrensa pieaugumu, kad tas tika nozīmēts kopā ar fermentus inducējošiem pretepilepsijas līdzekļiem

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Blakusparādības, kuras netika konstatētas klīniskajos pētījumos, bet novērotas žurkām un mazākā mērā pelēm, lietojot līdzīgas devas cilvēkiem paredzētajām devām un ar iespējamu nozīmi klīniskajā praksē, ir pārmaiņas aknās, kas liecina par adaptīvu atbildreakciju, piemēram, ķermeņa masas palielināšanās un centrilobulāra hipertrofija, taukainā infiltrācija un paaugstināts aknu enzīmu līmenis plazmā.

Netika novērota nelabvēlīga ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1 800 mg/kg/dienā ($\times 6$ maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) vecākiem un F1 pēcnācējiem.

Divi embrija augļa attīstības pētījumi (EAA) tika veikti ar žurkām pie 400, 1 200 un 3 600 mg/kg/d devas. Tikai vienā no diviem EAA pētījumiem pie 3 600 mg/kg/d novērota viegla augļa masas pazemināšanās, kas ir saistīta ar minimālu pieaugumu skeleta pārmaiņās/nelielām anomālijām. Nebija novērota ietekme uz embriju mirstību un paaugstināts malformāciju biežums. NOAEL (*no observed adverse effect level* (augstākā noteiktā deva/koncentrācija pie kuras nav novērojami negatīvi efekti)) bija 3 600 mg/kg/d grūsnām žurku mātītēm ($\times 12$ maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²) un 1 200 mg/kg/d augļiem.

Četri embrija augļa attīstības pētījumi tika veikti ar trušiem pie 200, 600, 800, 1 200 un 1 800 mg/kg/dn devas. 1 800 mg/kg/dn deva izraisīja ievērojamu toksicitāti mātei un augļa masas pazemināšanos saistībā ar kardiovaskulāru/ skeleta anomāliju pieaugumu auglim. NOAEL bija < 200 mg/kg/d mātēm un 200 mg/kg/d auglim (atbilstoši maksimālai rekomendētai dienas devai uz mg/m²).

Peri- un post-natālās attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām ar levetiracetāma devām 70, 350 un 1 800 mg/kg/d. NOAEL bija $\geq 1 800$ mg/kg/d F0 mātītēm un F1 pēcnācējiem, kas atšķirti no zīdītājas, bija izdzīvojuši, auga un attīstījās ($\times 6$ maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

Pētījumi ar jaundzimušām un nepieaugušām žurkām un suņiem pierādīja, ka blakusparādības netika konstatētas nevienā no standarta attīstības vai nobriešanas gala uzstādījumiem, lietojot devas līdz 1 800 mg/kg/dienā ($\times 6$ –17 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m²).

Vides riska novērtējums (VRN)

Maz ticams, ka Matever lietošana saskaņā ar zāļu informāciju var radīt nepieļaujamu ietekmi uz vidi (skatīt 6.6. apakšpunktā).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kodols

Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
A tipa krospovidons
Hidroksipropilceluloze (L)

Apvalks

Matever 250 mg apvalkotās tabletes

Apvalks (zilā krāsā), kas sastāv no:
Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Propilēnglikols (E1520)
Indigokarmīna alumīnija krāsviela (E132)
Saulrieta dzeltenā FCF alumīnija krāsviela (E110)
Hinolīna dzeltenā alumīnija krāsviela (E104).

Matever 500 mg apvalkotās tabletes

Apvaks (dzeltenā krāsā), kas sastāv no:
Hidroksipropilceluloze (E463)
Hipromeloze (E464)
Propilēnglikols (E1520)
Hinolīna dzeltenā alumīnija krāsviela (E104)
Sorbīnskābe (E200)
Sorbitāna monooleāts (E494)
Titāna dioksīds (E171)
Vanilīns.

Matever 750 mg apvalkotās tabletes

Apvalks (oranžā krāsā), kas sastāv no:
Hipromeloze (E464)
Indigo karmīna alumīnija krāsviela (E132)
Saulrieta dzeltenā FCF alumīnija krāsviela (E110)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Makrogols/PEG 4000
Titāna dioksīds (E171).

Matever 1000 mg apvalkotās tabletes

Apvalks (baltā krāsā), kas sastāv no:
Hipromeloze (E464)
Laktozes monohidrāts
Makrogols/PEG 4000
Titāna dioksīds (E171).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Matever 250 mg apvalkotās tabletes

Alumīnija/PVH/PE/PVDH blisteri, kas ievietoti kartona kārbīņās pa 20, 30, 50, 60, 100 apvalkotām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumā pa 200 (2 iepakojumi pa 100) apvalkotām tabletēm.

Matever 500 mg apvalkotās tabletes

Alumīnija/PVH/PE/PVDH blisteri, kas ievietoti kartona kārbīņās pa 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 apvalkotām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumā pa 200 (2 iepakojumi pa 100) apvalkotām tabletēm.

Matever 750 mg apvalkotās tabletes

Alumīnija/PVH/PE/PVDH blisteri, kas ievietoti kartona kārbīņās pa 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 apvalkotām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumā pa 200 (2 iepakojumi pa 100) apvalkotām tabletēm.

Matever 1000 mg apvalkotās tabletes

Alumīnija/PVH/PE/PVDH blisteri, kas ievietoti kartona kārbīņās pa 10, 20, 30, 50, 60, 100 apvalkotām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumā pa 200 (2 iepakojumi pa 100) apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
153 51 Pallini
Attiki, Grieķija
Tel.: +30 210 66 04 300
Fakss: +30 210 66 66 749

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Matever 250 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 3. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 29. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Matever 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml satur 100 mg levetiracetāma (*Levetiracetamum*).

Viens 5 ml flakons satur 500 mg levetiracetāma.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml satur 3,81 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains koncentrāts.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Matever indicēts monoterapijā parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju.

Matever indicēts papildterapijai šādos gadījumos:

- parciālu krampju ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās ārstēšanai ar epilepsiju slimiem pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem pēc 4 gadu vecuma;
- mioklonisku krampju ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju;
- primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un idiopātiskas ģeneralizētas epilepsijas ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Matever koncentrāts ir alternatīva gadījumos, kad īslaicīgi nav iespējama iekšķīga lietošana.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ārstēšanu ar Matever var uzsākt gan intravenozi, gan, lietojot iekšķīgi.

Pāreja, uz vai no iekšķīgas uz intravenozu lietošanu, var notikt tieši, bez titrēšanas. Kopējā dienas deva un lietošanas biežums ir jāsaglabā.

Parciālie krampji

Ieteicamā deva monoterapijai (no 16 gadu vecuma) un papildterapijai ir tāda pati; kā aprakstīts turpmāk.

Visas indikācijas

Pieaugušie (≥ 18 g.v.) un pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk

Terapeitiskā sākumdeva ir 500 mg divas reizes dienā. Šo devu var sākt lietot pirmajā ārstēšanas dienā. Tomēr, pamatojoties uz ārsta novērtējumu par lēkmju samazināšanos salīdzinājumā ar iespējamām blakusparādībām, var dot mazāku sākuma devu 250 mg divas reizes dienā. Pēc divām nedēļām to var palielināt līdz 500 mg divas reizes dienā.

Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības dienas devu var palielināt līdz 1 500 mg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt par 250 mg vai 500 mg divas reizes dienā ik pēc 2–4 nedēļām.

Pusaudži (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, un bērni no 4 gadu vecuma

Ārstam ir jānozīmē vispiemērotākā zāļu forma, iepakojums un stiprums atbilstoši pacienta ķermeņa masai, vecumam, un nepieciešamajai devai. Devas pielāgošanu, pamatojoties uz ķermeņa masu, skatīt sadaļā *Pediatriskā populācija*.

Ārstēšanas ilgums

Nav datu par levetiracetāma intravenozu lietošanu ilgāk nekā 4 dienas.

Pārtraukšana

Ja levetiracetāma lietošana jāpārtrauc, tad ieteicams to darīt pakāpeniski (piemēram, pieaugušiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg: devu samazināt pa 500 mg divreiz dienā ik pēc divām līdz četrām nedēļām; bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg: devu samazināt par ne vairāk kā 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc divām nedēļām.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem (pēc 65 g.v.)

Devu ieteicams pielāgot gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt “Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Nieru darbības traucējumi

Dienas deva jāizvēlas individuāli atkarībā no nieru darbības.

Pieaugušajiem pacientiem skatīt tabulu tālāk un pielāgot devu kā norādīts. Lai izmantotu šo dozēšanas tabulu, jānosaka pacienta kreatinīna klīrenss (KL_{kr}) ml/min. KL_{kr} ml/min. var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, ar šādu formulu:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140\text{-vecums (gadi)}] \times \text{masa (kg)}}{72 \times \text{seruma kreatinīns (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ sievietēm})$$

Tad KL_{kr} tiek pielāgots ķermeņa izmēriem (QI) sekojoši:

$$KL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{KL_{kr} \text{ (ml/min)}}{\text{Personas } QI \text{ (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Devas korekcijas pieaugušiem pacientiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Devas un lietošanas biežums
Normāli	≥ 80	500–1 500 mg divreiz dienā

Viegli	50–79	500–1 000 mg divreiz dienā
Vidēji smagi	30–49	250–750 mg divreiz dienā
Smagi	< 30	250–500 mg divreiz dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze ⁽¹⁾	-	500–1 000 mg vienreiz dienā ⁽²⁾

⁽¹⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 750 mg piesātinošā deva.

⁽²⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 250–500 mg papilddeva.

Bērniem, kam ir nieru darbības traucējumi, levetiracetāma deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkcijām, jo levetiracetāma klīrenss ir saistīts ar nieru darbību. Šo ieteikumu pamato pētījums, kurā tika iesaistīti pieauguši pacienti ar nieru darbības traucējumiem.

KL_{kr} ml/min/1,73 m² var noteikt pēc seruma kreatinīna (mg/dl) raksturlieluma, pusaudžiem un bērniem, lietojot šādu formulu (*Schwartz formula*):

$$KL_{kr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Augums (cm)} \times ks}{\text{Seruma kreatinīns (mg/dl)}}$$

ks=0,55 bērniem līdz 13 gadiem un pusaudžu meitenēm; ks=0,7 pusaudžu zēniem.

Devas korekcijas bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, ar nieru darbības traucējumiem:

Grupa	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)	Devas un lietošanas biežums
		Bērni no 4 gadiem un pusaudži, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg
Normāli	≥ 80	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) divreiz dienā
Viegli	50–79	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) divreiz dienā
Vidēji smagi	30–49	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) divreiz dienā
Smagi	< 30	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) divreiz dienā
Pacienti ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze	-	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) vienreiz dienā ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ Pirmā ārstēšanas dienā ar levetiracetāmu ieteicama 15 mg/kg (0,15 ml/kg) piesātinošā deva.

⁽²⁾ Pēc dialīzes seansa ieteicama 5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) papilddeva.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāmaina. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem kreatinīna klīrenss var nenorādīt nieru mazspējas pakāpi. Tāpēc, ja kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min/1,73 m², dienas balstdevu ieteicams samazināt par 50 %.

Pediatriskā populācija

Ārstam jāordinē pacienta vecumam, ķermeņa masai un devai visatbilstošākā zāļu forma, iepakojums un stiprums.

Monoterapija

Matever drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadiem monoterapijā līdz, šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Pusaudžiem (16 un 17 gadus veciem) ar ķermeņa masu 50 kg vai lielāku, ar vai bez sekundārās ģeneralizācijas un nesen diagnosticētas epilepsijas gadījumā ar parciāliem krampjiem

Lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu *Pieaugušie (≥ 18 g.v.) un pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk.*

Papildterapija bērniem (4–11 g.v.) un pusaudžiem (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg

Terapeitiskā sākumdeva ir 10 mg/kg divas reizes dienā.

Atkarībā no klīniskās atbildreakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 30 mg/kg divas reizes dienā. Devu drīkst palielināt vai samazināt par ne vairāk kā 10 mg/kg divas reizes dienā ik pēc 2 nedēļām. Jālieto vismazākā efektīvā deva visām indikācijām.

Visu indikāciju gadījumā bērniem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, deva ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Visām indikācijām, lūdzu, skatīt iepriekš minēto sadaļu *Pieaugušie (≥ 18 g.v.) un pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk.*

Ieteicamā deva bērniem un pusaudžiem:

Ķermeņa masa	Sākumdeva: 10 mg/kg divas reizes dienā	Maksimālā deva: 30 mg/kg divas reizes dienā
15 kg ⁽¹⁾	150 mg divas reizes dienā	450 mg divas reizes dienā
20 kg ⁽¹⁾	200 mg divas reizes dienā	600 mg divas reizes dienā
25 kg	250 mg divas reizes dienā	750 mg divas reizes dienā
Sākot no 50 kg ⁽²⁾	500 mg divas reizes dienā	1 500 mg divas reizes dienā

⁽¹⁾ Lietojot bērniem, kuru ķermeņa masa ir 25 kg vai mazāk, ārstēšanas sākumā priekšroka jādod levetiracetāma 100 mg/ml šķīdumam iekšķīgai lietošanai.

⁽²⁾ Bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk, deva ir tāda pati kā pieaugušiem.

Papildterapija zīdaiņiem un bērniem līdz 4 gadiem

Zīdaiņiem un bērniem līdz 4 gadu vecumam, Matever koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai drošība un iedarbība nav novērtētas.

Pašreiz pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktos, bet ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Matever koncentrāts ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai, un ieteicamā deva jāatšķaida ar vismaz 100 ml atbilstoša šķīdinātāja un jāievada intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā (skatīt 6.6. apakšpunktā).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai citiem pirolidona atvasinājumiem, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru darbības traucējumi

Lietojot levetiracetāmu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var būt nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pirms devas izvēles ieteicams novērtēt nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Akūts nieru bojājums

Levetiracetāma lietošana ļoti retos gadījumos ir saistīta ar akūtu nieru bojājumu, kas var rasties dažas dienas līdz vairākus mēnešus pēc zāļu lietošanas.

Asins šūnu skaits

Retos gadījumos saistībā ar levetiracetāma lietošanu, parasti ārstēšanas sākumā, aprakstīts samazināts asins šūnu skaits (neitropēnija, agranulocitoze, leikopēnija, trombocitopēnija un pancitopēnija). Ieteicams veikt pilnu asins ainu pacientiem ar izteiktu vājumu, drudzi, atkārtotām infekcijām vai koagulācijas traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pašnāvība

Ir ziņots par pašnāvības mēģinājumiem, pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kuri ārstēti ar pretepilepsijas zālēm (ieskaitot levetiracetāmu). Randomizētu, placebo kontrolētu pētījumu ar pretepilepsijas zālēm metaanalīze uzrāda nedaudz palielinātu pašnāvības domu un uzvedības risku. Šā riska mehānisms nav zināms.

Tādēļ jāuzrauga vai pacientiem nerodas depresija un/vai pašnāvības domas un darbības, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka depresijas un/vai pašnāvības domu un darbību rašanās gadījumā jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Neparasta un agresīva uzvedība

Levetiracetāms var izraisīt psihotiskus simptomus un uzvedības traucējumus, tai skaitā aizkaitināmību un agresivitāti. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar levetiracetāmu, jāuzrauga psihisko pazīmju rašanās, kas izpaužas kā ievērojamas garastāvokļa un/vai personības izmaiņas. Ja tiek pamanīta šāda uzvedība, jāapsver pielāgota ārstēšana vai pakāpeniska terapijas pārtraukšana. Ja tiek izlemts pārtraukt terapiju, lūdz, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Krampju pasliktināšanās

Tāpat kā citu veidu pretepilepsijas līdzekļi, levetiracetāms var reti saasināt krampju biežumu vai smagumu. Par šo paradoksālo efektu lielākoties tika ziņots pirmajā mēnesī pēc levetiracetāma lietošanas uzsākšanas vai devas palielināšanas, un tas bija atgriezenisks, pārtraucot zāļu lietošanu vai samazinot devu. Pacientiem jāiesaka nekavējoties konsultēties ar ārstu epilepsijas saasināšanās gadījumā. Ir ziņots, piemēram, par efektivitātes trūkumu vai krampju pasliktināšanos pacientiem ar epilepsiju, kas saistīta ar nātrija sprieguma kanāla alfa apakšvienības 8 (SCN8A) mutācijām.

QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā

Pēcregistrācijas uzraudzības laikā novēroti reti EKG QT intervāla pagarināšanās gadījumi. Lietojot levetiracetāmu pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanos, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar zālēm, kas ietekmē QTc intervālu, vai pacientiem ar attiecīgu, iepriekš esošu sirds slimību vai elektrolītu traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Pieejamie dati par lietošanu bērniem neliecina par ietekmi uz augšanu un pubertāti. Tomēr joprojām nav zināms, vai ir ilgstoša ietekme uz mācīšanos, garīgo attīstību, augšanu, endokrīnajām funkcijām, pubertāti un reproduktīvo potenciālu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 57,21 mg nātrija maksimālā vienreizējā devā, kas ir līdzvērtīgi 2,86 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretepilepsijas līdzekļi

Klīnisko pētījumu, kuros tika iesaistīti pieaugušie, pirmsregistrācijas dati liecina, ka levetiracetāms neietekmē pašreiz izmantojamo pretepilepsijas līdzekļu (fenitoīna, karbamazepīna, valproiskābes, fenobarbitāla, lamotrigīna, gabapentīna un primidona) koncentrāciju serumā un šie pretepilepsijas līdzekļi neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Tāpat kā pieaugušajiem, nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību bērniem, kas saņem levetiracetāmu līdz 60 mg/kg dienā.

Retrospektīvs farmakokinētiskās mijiedarbības novērtējums ar epilepsiju slimiem bērniem un pusaudžiem (4–17 g.v.) apstiprināja, ka levetiracetāma perorāla papildterapija neietekmē vienlaikus lietota karbamazepīna un valproāta koncentrāciju serumā līdzsvara stāvoklī. Tomēr dati liecina, ka bērniem, kas lieto enzīmus inducējošos pretepilepsijas līdzekļus, levetiracetāma klīrenss palielinās par 20 %. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Probenecīds

Konstatēts, ka probenecīds (500 mg četras reizes dienā) – nieru kanāliņu sekrēcijas blokators – kavē primārā metabolīta, bet ne levetiracetāma renālo klīrensu. Tomēr metabolīta koncentrācija saglabājas zema.

Metotreksāts

Ir ziņots, ka vienlaicīgi lietojot levetiracetāmu un metotreksātu, samazinās metotreksāta klīrenss, izraisot palielinātu/pagarinātu metotreksāta koncentrāciju asinīs, līdz pat potenciāli toksiskam līmenim. Metotreksāta un levetiracetāma līmenis rūpīgi jāvēro pacientiem, kuri vienlaikus ārstēti ar abām zālēm.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi un cita farmakokinētiskā mijiedarbība

Levetiracetāms 1 000 mg dienas devā neietekmē perorālo pretapaugļošanās līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela) farmakokinētiku; nemainījās arī endokrīnie raksturlielumi (luteinizējošais hormons un progesterons). Levetiracetāms 2 000 mg dienas devā neietekmē digoksīna un varfarīna farmakokinētiku; protrombīna laiks nemainījās. Lietošana vienlaikus ar digoksīnu, perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem un varfarīnu neietekmē levetiracetāma farmakokinētiku.

Alkohols

Nav datu par levetiracetāma mijiedarbību ar alkoholu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Reproduktīvā vecuma sievietēm nepieciešama speciālista konsultācija. Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata ārstēšana ar levetiracetāmu. Tāpat kā visu citu pretepilepsijas zāļu gadījumā, arī levetiracetāma lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var izraisīt krampju lēkmju saasināšanos, kas var nopietni kaitēt sievietei un nedzimušajam bērnam. Vairāku pretepilepsijas līdzekļu lietošana var būt saistīta ar lielāku iedzimtu defektu risku nekā monoterapija (atkarībā no lietotā pretepilepsijas līdzekļa), tādēļ, kad vien iespējams, jāizmanto monoterapija.

Grūtniecība

Liels pēcreģistrācijas datu apjoms par sievietēm, kuras grūtniecības pirmajā trimestrī saņēma levetiracetāmu monoterapijā (vairāk nekā 1 800, no kurām vairāk nekā 1 500 zāles saņēma grūtniecības 1. trimestrī), neliecina par lielu iedzimtu defektu riska pieaugumu. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma monoterapijas iedarbību in utero uz bērnu neiroloģisko attīstību. Dati, kas iegūti no diviem novērošanas, uz populāciju balstītiem reģistru pētījumiem, kas veikti galvenokārt vienā un tajā pašā datu kopā no Ziemeļvalstīm, un kuros iekļauti vairāk nekā 1000 bērnu, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, kuras pirms dzemdībām saņēma levetiracetāma monoterapiju, neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku, salīdzinot ar bērniem, kuri dzimuši sievietēm ar epilepsiju, un kuri in utero netika pakļauti pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai. Vidējais novērošanas laiks bērniem levetiracetāma grupā bija īsāks nekā bērnu grupai, kura netika pakļauta pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai (piem., 4,4 gadi salīdzinājumā ar 6,8 gadiem vienā no pētījumiem).

Levetiracetāmu drīkst lietot grūtniecības laikā, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas tiek izlemts, ka tas ir klīniski nepieciešams. Šādā gadījumā ieteicama vismazākā efektīvā deva.

Fizioloģiskās izmaiņas grūtniecības laikā var samazināt levetiracetāma koncentrāciju. Grūtniecības laikā novērota levetiracetāma koncentrācijas plazmā samazināšanās. Šī samazināšanās spīgtāk izteikta trešā trimestra laikā (līdz 60 % no pamatkoncentrācijas pirms grūtniecības). Lietojot levetiracetāmu sievietēm grūtniecības laikā, jānodrošina atbilstoša klīniskā aprūpe.

Barošana ar krūti

Levetiracetāms izdalās cilvēka pienā, tāpēc barošana ar krūti nav ieteicama. Tomēr, ja ārstēšana ar levetiracetāmu ir nepieciešama barošanas ar krūti laikā, jāizsver ārstēšanas ieguvums/risks, ņemot vērā barošana ar krūti nozīmīgumu.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktā). Klīniskie dati nav pieejami, potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Levetiracetāms maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamās atšķirīgās individuālās jutības dēļ dažiem pacientiem, it īpaši ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas, var būt miegainība vai citi ar centrālo nervu sistēmu saistīti simptomi. Tāpēc pacientiem, kas veic īpašas iemaņas prasību darbu, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanu vai mehānismu apkalpošanu, jāievēro piesardzība. Pacientiem nav ieteicams vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr nav noteikts, ka viņu spējas to darīt nav pavājinātas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts, miegainība, galvassāpes, nogurums un reibonis. Zemāk uzskaitīto blakusparādību profils ir pamatots ar apkopoto placebo kontrolēto klīnisko pētījumu ar visām indikāciju norādēm analīzi, kur kopējais ar levetiracetāmu ārstēto pacientu skaits bija 3 416 pacienti. Šie dati tiek papildināti ar levetiracetāma lietošanu attiecīgajos atklātajos pētījumu pagarinājumos, kā arī ar pēcreģistrācijas pieredzi. Levetiracetāma drošuma profils kopumā ir līdzīgs visās vecuma grupās (pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem) un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām.

Tā kā levetiracetāma intravenozas lietošanas pieredze ir ierobežota un perorālās un intravenozi ievadāmās zāļu formas ir bioekvivalentas, tad informācija par levetiracetāma intravenozi ievadāmās zāļu formas drošību balstās uz levetiracetāma iekšķīgu lietošanu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos (pieaugušiem, pusaudžiem un bērniem) un lietošanas laikā pēc reģistrācijas novērotās blakusparādības sarindotas tabulā pa sistēmas orgānu grupām un biežuma. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā, un to novērotais biežums izteikts šādi : ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk: ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA</u> <u>OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Ļoti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Ļoti reti</u>
<u>Infekcijas un infestācijas</u>	Nazofaringīts			Infekcija	
<u>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</u>			Trombocitopēnija, leikopēnija	Pancitopēnija, neitropēnija, agranulocitoze	
<u>Imūnās</u>				Zāļu izraisītas	

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Loti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Loti reti</u>
<u>sistēmas traucējumi</u>				reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) ⁽¹⁾ , paaugstināta jutība (tai skaitā, angioedēma un anafilakse)	
<u>Vielmaiņas un uztures traucējumi</u>		Anoreksija	Ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās	Hiponatrēmija	
<u>Psihiskie traucējumi</u>		Depresija, naidīgums/ agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte/ aizkaitināmība	Pašnāvības mēģinājums, domas par pašnāvību, psihotiski traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla labilitāte/ garastāvokļa svārstības, ažitācija	Pašnāvība, personības pārmaiņas, domāšanas traucējumi, delīrijs	Obsesīvi kompulsīvi traucējumi ⁽²⁾
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	Miegainība, galvassāpes	Krampji, līdzsvara traucējumi, reibonis, letargija, trīce	Amnēzija, atmiņas pasliktināšanās, koordinācijas traucējumi/ataksija, parestēzijas, uzmanības traucējumi	Horeoatetoze, diskinēzija, hiperkinēze, gaitas traucējumi, encefalopātija, krampju saasināšanās, ļaudabīgais neiroleptiskais sindroms ⁽³⁾	
<u>Acu bojājumi</u>			Redzes dubultošanās, neskaidra redze		
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>		Reibonis			
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>				Elektrokardiogrammā pagarināts QT	
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>		Klepus			

<u>MedDRA OSK</u>	<u>Biežuma kategorija</u>				
	<u>Loti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>	<u>Loti reti</u>
<u>Kunģa-zarnu trakta traucējumi</u>		Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, vemšana, slikta dūša		Pankreatīts	
<u>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</u>			Izmainītas aknu proves	Aknu mazspēja, hepatīts	
<u>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</u>				Akūts nieru bojājums	
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>		Izsitumi	Alopēcija, ekzēma, nieze	Toksiska epidermās nekrolīze, Stīvensa– Džonsona sindroms, multiformā eritēma	
<u>Skeleta- muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>			Muskuļu vājums, mialģija	Rabdomiolīze un paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs ⁽³⁾	
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>		Astēnija/nogurums			
<u>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</u>			Traumas		

⁽¹⁾ Skatīt minēto blakusparādību aprakstu.

⁽²⁾ Pēcregistrācijas uzraudzībā ir novēroti ļoti reti obsesīvi kompulsīvu traucējumu (OKT) attīstības gadījumi pacientiem, kuriem anamnēzē ir OKT vai psihiski traucējumi.

⁽³⁾ Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Minēto blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas ar vairāku orgānu iesaisti

Ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem reti ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti (pazīstamas arī kā zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Klīniskās izpausmes var attīstīties 2 līdz 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Šo reakciju izpausme ir dažāda, bet tās tipiski izpaužas kā drudzis, izsitumi, sejas tūska, limfadenopātijas, novirzes asins ainā, un var būt saistītas ar dažādu orgānu sistēmu, galvenokārt aknu, iesaisti. Ja ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakcijām ar vairāku orgānu iesaisti, levetiracetāma lietošana ir jāpārtrauc.

Anoreksijas risks ir lielāks gadījumos, kad levetiracetāms tiek lietots vienlaicīgi ar topiramātu. Pārtraucot levetiracetāma lietošanu vairākos alopēcijas gadījumos tika novērota reģenerācija. Dažos pancitopēnijas gadījumos tika noteikts kaulu smadzeņu nomākums.

Encefalopātijas gadījumus parasti novēroja ārstēšanas sākumā (dažas dienas līdz dažus mēnešus) un tie bija atgriezeniski pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pediatriskā populācija.

Kopā 190 pacienti, vecumā no 1 mēneša līdz 4 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātos pētījumu pagarinājumos. Sešdesmit (60) no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. 645 pacienti, vecumā no 4-16 gadiem, tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo-kontrolētos un atklātos pētījumu pagarinājumos. 233 no šiem pacientiem tika ārstēti ar levetiracetāmu placebo kontrolētos pētījumos. Abās šajās pediatrijas vecuma grupās dati ir papildināti ar pēcreģistrācijas pieredzi par levetiracetāma lietošanu.

Papildus, 101 zīdains, jaunāks par 12 mēnešiem, tika iekļauts kādā no pēcreģistrācijas drošuma pētījumiem. Netika atklātas jaunas bažas par levetiracetāma drošumu zīdaiņiem ar epilepsiju, jaunākiem par 12 mēnešiem.

Levetiracetāma blakusparādību profils parasti ir līdzīgs visās vecuma grupās un visām apstiprinātajām epilepsijas indikācijām. Drošuma rezultāti pediatrijas pacientiem placebo kontrolētos klīniskos pētījumos bija salīdzināmi ar levetiracetāma drošuma profilu pieaugušajiem, izņemot uzvedības un psihiskās blakusparādības, kas bērniem tika konstatētas biežāk nekā pieaugušiem. Bērniem un pusaudžiem vecumā no 4 līdz 16 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par vemšanu (ļoti bieži, 11, 2%), aiztācību (bieži, 3,4 %), garastāvokļa maiņām (bieži, 2,1 %), emocionālu labilitāti (bieži, 1,7 %), agresiju (bieži, 8,2 %), neparastu uzvedību (bieži, 5,6 %) un letargiju (bieži, 3,9 %). Zīdaiņiem un bērniem vecumā no 1 mēneša līdz jaunākiem par 4 gadiem, biežāk nekā citās vecuma grupās vai vispārējā drošuma profilā tika ziņots par aizkaitināmību (ļoti bieži, 11,7 %) un koordinācijas traucējumi (bieži, 3,3 %).

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, drošuma pētījumā, kurš veidots, lai novērtētu līdzvērtīgu efektivitāti, bērniem tika novērtēta levetiracetāma kognitīvā un neiropsiholoģiskā ietekme 4–16 gadus veciem bērniem ar parciāliem krampjiem. Tika secināts, ka levetiracetāms nebija atšķirīgs (bija ne sliktāks) no placebo attiecībā uz izmaiņām Leiter-R Uzmanības un Atmiņas, Atmiņas struktūras un procesu rādītājos, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, pētījumā iekļauto pacientu populācijā. Rezultāti, kas saistīti ar uzvedības un emocionālo darbību, norādīja pasliktināšanos attiecībā uz agresīvu uzvedību ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem, novērtējot to standartizēti un sistēmiski, izmantojot apstiprinātas veidlapas (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Achenbacha bērnu uzvedības pārbaudes veidlapa). Tomēr personām, kas lietoja levetiracetāmu ilgtermiņa atklātā pētījumā, nekonstatēja pasliktināšanos kopumā attiecībā uz pacientu uzvedības un emocionālo darbību; pie tam agresīvas uzvedības mērījumi nebija sliktāki kā sākotnējā vizītē.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Matever pārdozēšanas gadījumā novērota miegainība, aiztācija, agresivitāte, apziņas traucējumi, elpošanas nomākums un koma.

Pārdozēšanas ārstēšana

Levetiracetāmam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas ārstēšana ir simptomātiska, var veikt hemodialīzi. Dialīzes ekstrakcijas efektivitāte levetiracetāmam ir 60 % un primārajam metabolītam – 74 %.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX14.

Aktīvā viela – levetiracetāms – ir pirolidona atvasinājums (α -etil-2-okso-1-pirolidīna acetamīda S-enantiomers), kas ķīmiski nav radniecīgs pašlaik izmantojamām aktīvām vielām ar pretepilepsijas darbību.

Darbības mehānisms

Levetiracetāma darbības mehānisms vēl nav pilnīgi skaidrs. *In vitro* un *in vivo* eksperimenti liecina, ka levetiracetāms neietekmē šūnas pamata raksturlielumus un normālo neurotransmisiju.

In vitro pētījumi liecina, ka levetiracetāms ietekmē Ca^{2+} intraneironālo līmeni, daļēji inhibējot N-tipa Ca^{2+} kanālus un mazinot Ca^{2+} izdalīšanos no intraneironālajiem krājumiem. Turklāt tas daļēji aptur cinka un β -karbolīnu izraisīto plūsmas samazināšanos GABA un glicīna kanālos. Bez tam *in vitro* pētījumos ir pierādīts, ka levetiracetāmam ir specifiska piesaistes vieta grauzēju smadzenēs. Šī piesaistes vieta ir sinaptiskais vezikulu proteīns 2A, kas, kā tiek uzskatīts, ir iesaistīts vezikulu saplūšanas un neiromediatoru eksocitozes procesos. Levetiracetāmam un tā analogiem ir raksturīga rindas kārtība piesaistē sinaptiskajam vezikulu proteīnam 2A, kas korelē ar to pretkrampju aizsardzības spēju peļu audiogēniskajā epilepsijas modelī. Šī atrade liecina, ka levetiracetāma un sinaptiskā vezikulu proteīna 2A mijiedarbība, šķiet, varētu veicināt medikamenta antiepileptiskās darbības mehānismu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Levetiracetāms rada aizsardzību pret parciāliem un primāri ģeneralizētiem krampjiem dažādos dzīvnieku modeļos bez krampjus izraisīša efekta. Primārais metabolīts ir neaktīvs. Cilvēkam efektivitāte gan parciālu, gan ģeneralizētu epileptisku stāvokļu gadījumā (epileptiforms stāvoklis/fotoparoksismāla atbildreakcija) apstiprinājusi plašo konstatēto levetiracetāma farmakoloģisko īpašību spektru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Papildterapijai parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma ar epilepsiju:

Pieaugušajiem levetiracetāma efektivitāte pierādīta 3 dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos ar 1 000 mg, 2 000 mg vai 3 000 mg/dienā, sadalot 2 devās, ar ārstēšanās ilgumu līdz 18 nedēļām. Apkopotā analīze liecina, ka, lietojot stabilu devu (12/14 nedēļas), 27,7 %, 31,6 % un 41,3 % pacientu, kas saņēma attiecīgi 1 000, 2 000 vai 3 000 mg levetiracetāma un 12,6 % pacientu, kas lietoja placebo, sasniedza parciāla sākuma krampju biežuma samazināšanos nedēļā par 50 % vai vairāk, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pediatriskā populācija

Bērniem (no 4–16 gadiem) levetiracetāma efektivitāte tika pierādīta dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti 198 pacienti, un terapijas ilgums bija 14 nedēļas. Šajā pētījumā pacienti saņēma levetiracetāmu fiksētā devā 60 mg/kg/dienā (sadalot 2 devās).

44,6 % ar levetiracetāmu ārstētiem pacientiem un 19,6 % pacientiem ar placebo bija 50 % vai lielāka daļēja krampju biežuma samazināšanās nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Turpinot ilgstošu ārstēšanu, 11,4 % pacientu nebija krampju vismaz 6 mēnešus un 7,2 % nebija krampju vismaz 1 gadu.

35 zīdaiņi, jaunāki par 1 gada vecumu ar daļējiem krampjiem, no kuriem 13 bija jaunāki par 6 mēnešiem, tika iekļauti placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Parciālu krampju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas monoterapija pacientiem no 16 gadu vecuma ar primāri diagnosticētu epilepsiju.

Levetiracetāma monoterapijas efektivitāte 576 pacientiem (16 gadus veciem vecākiem) ar pirmreizēji vai nesēn diagnosticētu epilepsiju tika pierādīta dubultmaskētā paralēlu grupu līdzvērtīgas efektivitātes salīdzinājumā ar karbamazepīna ilgstošas darbības zāļu formu (CR).

Pacientiem bija jābūt ar neprovocētiem daļējiem krampjiem vai ģeneralizētiem toniski-kloniskiem krampjiem. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma karbamazepīnu CR 400–1 200 mg dienā vai levetiracetāmu 1 000–3 000 mg dienā, ārstēšanas ilgums bija līdz 121 nedēļai atkarībā no atbildes reakcijas.

6 mēnešu periodu bez krampjiem sasniedza 73,0 % ar levetiracetāmu ārstētie pacienti un 72,8 % pacientu, kas ārstēti ar karbamazepīnu CR; pieļaujamā starpība starp ārstēšanas veidiem bija 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Vairāk kā pusei pacientu nebija krampju 12 mēnešus (56,6 % un 58,5 % attiecīgi ar levetiracetāmu un karbamazepīnu CR ārstētiem pacientiem).

Pētījumā, kas atspoguļoja klīnisko praksi, uzturošie pretepilepsijas medikamenti varēja tikt atcelti ierobežotam pacientu skaitam, kas atbildēja uz levetiracetāma papildterapiju (36 pieaugušajiem pacientiem no 69).

Papildterapija mioklonisko krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar Juvenilo Mioklonisko Epilepsiju.

Levetiracetāma klīniskā efektivitāte tika noteikta 16 nedēļu ilgā dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā, ar 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri slimo ar mioklonisku juvenilu epilepsiju ar dažādiem mioklonisko krampju sindromiem.

Šajā pētījumā levetiracetāms tika dots 3 000 mg/dienā, sadalot 2 devās. 58,3 % ar levetiracetāmu un 23,3 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija mioklonisko krampju dienu samazināšanās par vismaz 50 % nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 28,6 % pacientu neradās miokloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 21,0 % neradās miokloniski krampji vismaz 1 gadu.

Papildterapija primāri ģeneralizētu toniski klonisku krampju ārstēšanā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju.

Levetiracetāma efektivitāte dažādu sindromu gadījumā (juvenila miokloniska epilepsija, juvenila absansu epilepsija, bērnu absansu epilepsija vai epilepsija ar *Grand Mal* krampjiem pamostoties) tika pierādīta 24 nedēļu dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti pieaugušie, pusaudži un neliels skaits bērnu, kuri slimo ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju ar primāri ģeneralizētiem toniski kloniskiem (PĢTK) krampjiem.

Šajā pētījumā levetiracetāma deva bija 3 000 mg/dienā pieaugušajiem un pusaudžiem vai 60 mg/kg/dienā bērniem, sadalot 2 devās.

72,2 % no pacientiem, ārstētiem ar levetiracetāmu un 45,2 % ar placebo ārstētiem pacientiem bija 50 % uzlabošanās PĢTK krampju lēkmēm nedēļā. Turpinot ārstēšanu ilgstoši, 47,4 % pacientu neradās toniski kloniski krampji vismaz 6 mēnešus un 31,5 % toniski kloniski krampji neradās vismaz 1 gadu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētiskās īpatnības ir noteiktas pēc perorālas lietošanas. 1 500 mg levetiracetāma vienreizēja deva, atšķaidīta ar 100 ml atbilstoša šķīdinātāja un ievadīta intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā ir bioekivalenta 1 500 mg levetiracetāma, lietojot iekšķīgi trīs 500 mg tabletes.

Tika novērtēta devu līdz 4 000 mg, kas atšķaidītas ar 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma un ievadītas infūzijas veidā 15 minūšu laikā, un devu līdz 2 500 mg, kas atšķaidītas ar 100 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma un ievadītas infūzijas veidā 5 minūšu laikā, intravenozā lietošana. Farmakokinētiskajā un drošības raksturojumā netika atklātas ar drošību saistītas problēmas.

Levetiracetāms ir ļoti labi šķīstošs savienojums ar labu izplatīšanās spēju. Farmakokinētiskais raksturojums ir lineārs ar nelielām atšķirībām gan starp subjektiem, gan katra subjekta organismā. Pēc atkārtotas lietošanas klīrenss nemainās. No laika neatkarīgais levetiracetāma farmakokinētiskais raksturojums arī tika apstiprināts pēc 1 500 mg intravenozas infūzijas, lietojot divas reizes dienā četras dienas. Nav nekādu atšķirīgu pazīmju, ko noteiktu dzimums, rase vai diennakts cikls. Farmakokinētiskās īpašības veselīgiem brīvprātīgajiem un epilepsijas slimniekiem ir līdzīgas.

Pieaugušajiem un pusaudžiem

Izkliede

Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}), kas tika novērota 17 indivīdiem pēc 1 500 mg vienreizējas devas ievadīšanas intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā, bija 51 ± 19 µg/ml (aritmētiskais vidējais ± standartnovirze).

Nav pieejamas ziņas par izkliedi cilvēka audos.

Ne levetiracetāms, ne tā primārais metabolīts nozīmīgā daudzumā nesaistās ar plazmas olbaltumiem (< 10 %).

Levetiracetāma izkļiedes tilpums ir aptuveni 0,5–0,7 l/kg, kas ir tuvu kopējam organisma ūdens tilpumam.

Biotransformācija

Levetiracetāms cilvēka organismā ekstensīvi nemetabolizējas. Svarīgākais metabolisma ceļš (24 % devas) ir acetamīda grupas enzimatiska hidrolīze. Primārā metabolīta ucb L057 veidošanos nenodrošina citohroma P₄₅₀ izoformas. Acetamīda grupas hidrolīze nosakāma daudzos audos, tostarp asins šūnās. Metabolīts ucb L057 ir farmakoloģiski neaktīvs.

Atklāti arī divi nenozīmīgāki metabolīti. Viens tika iegūts pirolidona gredzena hidroksilēšanā (1,6 % devas), bet otrs pirolidona gredzenu atverot (0,9 % devas).

Citi neidentificēti savienojumi ir tikai 0,6 % devas.

In vivo ne levetiracetāmam, ne tā primārajam metabolītam nav konstatēta enantiomēriskā interkonversija.

In vitro levetiracetāmam un tā primārajam metabolītam nav atklāta spēja inhibēt svarīgāko cilvēka aknu citohroma P₄₅₀ izoformas (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 1A2), glikuroniltransferāzes (UGT1A1 un UGT1A6) un epoksīda hidroksilāzes aktivitāti. Turklāt levetiracetāms neietekmē valproiskābes *in vitro* glikuronizāciju.

Cilvēka hepatocītu kultūrā levetiracetāms neietekmēja vai tam bija neliela ietekme uz CYP1A2, SUL1E1 vai UGT1A1. Levetiracetāms izraisīja mērenu CYP2B6 un CYP3A4 indukciju. *In vitro* un *in vivo* savstarpējās mijiedarbības dati par orālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem, digoksīnu un varfarīnu norāda, ka *in vivo* nav paredzama nozīmīga enzīmu indukcija. Tāpēc Matever un citu vielu mijiedarbība ir mazticama.

Eliminācija

Plazmas pusperiods pieaugušajiem ir 7 ± 1 stunda, kas nemainās ne atkarībā no devas, ne ievadīšanas veida, ne arī atkārtotas lietošanas gadījumā. Vidējais kopējais organisma klīrenss ir 0,96 ml/min/kg.

Svarīgākais izvadīšanas ceļš ir ar urīnu, kas vidēji ir 95 % devas (aptuveni 93 % devas tiek izvadīti 48 stundās). Izvadīšana ar izkārnījumiem ir tikai 0,3 % devas.

Kumulatīvā levetiracetāma un tā primārā metabolīta ekskrecija urīnā pirmās 48 stundās ir attiecīgi 66 % un 24 % devas.

Levetiracetāma un ucb L057 nieru klīrenss ir attiecīgi 0,6 un 4,2 ml/min/kg, kas liecina, ka levetiracetāms tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas ceļā ar sekojošu reabsorbciju kanāliņos. Primārais metabolīts papildus filtrācijai kamoliņos tiek izvadīts arī aktīvas kanāliņu sekrēcijas ceļā. Levetiracetāma eliminācija korelē ar kreatinīna klīrensu.

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem pusperiods palielinās par aptuveni 40 % (10–11 stundām). Tas saistīts ar nieru darbības pavājināšanos šai pacientu grupā (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Nieru darbības traucējumi

Gan levetiracetāma, gan tā primārā metabolīta šķietamais organisma klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu. Tāpēc pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem Matever dienas balstdevu ieteicams pielāgot kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Anūriskiem pieaugušiem pacientiem ar terminālu nieru slimību laikā starp dialīzes seansi un dialīzes seansa laikā pusperiods bija attiecīgi 25 un 3,1 stunda.

Parasta 4 stundu dialīzes seansa laikā levetiracetāma fracionētā izvadīšana bija 51 %.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērotas nozīmīgas levetiracetāma klīrensa pārmaiņas. Vairumam pacientu ar smagiem aknu darbības traucējumiem vienlaicīgu nieru darbības traucējumu dēļ levetiracetāma klīrenss samazinājās par vairāk nekā 50 % (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Pediatriskā populācija

Bērniem (4–12 g.v.)

Farmakokinētika pēc ievadīšanas vēnā bērniem netika pētīta. Tomēr, pēc levetiracetāma farmakokinētiskajām īpašībām (farmakokinētika pēc intravenozas lietošanas pieaugušiem un farmakokinētika pēc perorālas lietošanas bērniem) jādomā, ka levetiracetāma ietekme (AUC) bērniem vecumā no 4 līdz 12 gadiem pēc intravenozas un perorālas lietošanas būs līdzīga.

Pēc vienas devas (20 mg/kg) perorālas ievadīšanas ar epilepsiju slimiem bērniem (6–12 g.v.) levetiracetāma pusperiods bija 6,0 stundas. Šķietamais organisma klīrenss ir par aptuveni 30 % lielāks nekā pieaugušiem epilepsijas pacientiem.

Pēc atkārtotas iekšķīgas lietošanas (20–60 mg/kg/dienā) ar epilepsiju slimiem bērniem (4–12 g.v.) levetiracetāms tika ātri absorbēts. Maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota 0,5–1 stundu pēc devas lietošanas. Tika novērots, ka maksimālā koncentrācija plazmā un laukums zem līknes palielinājās lineāri un proporcionāli devai. Eliminācijas pusperiods bija apmēram 5 stundas. Šķietamais organisma klīrenss bija 1,1 ml/min/kg.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Blakusparādības, kuras netika konstatētas klīniskajos pētījumos, bet novērotas žurkām un mazākā mērā pelēm, lietojot līdzīgas devas cilvēkiem paredzētajām devām un ar iespējamu nozīmi klīniskajā praksē, ir pārmaiņas aknās, kas liecina par adaptīvu atbildreakciju, piemēram, ķermeņa masas palielināšanās un centrilobulāra hipertrofija, taukainā infiltrācija un paaugstināts aknu enzīmu līmenis plazmā.

Netika novērota nelabvēlīga ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti vai vairošanos žurkām, lietojot devas līdz 1 800 mg/kg/dienā ($\times 6$ maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m^2) vecākiem un F1 pēcnācējiem.

Divi embrija augļa attīstības pētījumi (EAA) tika veikti ar žurkām pie 400, 1 200 un 3 600 mg/kg/d devas. Tikai vienā no diviem EAA pētījumiem pie 3 600 mg/kg/d novērota viegla augļa masas pazemināšanās, kas ir saistīta ar minimālu pieaugumu skeleta pārmaiņās/nelielām anomālijām. Nebija novērota ietekme uz embriju mirstību un paaugstināta malformāciju incidence. NOAEL (no observed adverse effect level (augstākā noteiktā deva/koncentrācija pie kuras nav novērojami negatīvi efekti)) bija 3 600 mg/kg/d grūsnām žurku mātītēm ($\times 12$ maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m^2) un 1 200 mg/kg/d augļiem.

Četri embrija augļa attīstības pētījumi tika veikti ar trušiem pie 200, 600, 800, 1 200 un 1 800 mg/kg/dn devas. 1 800 mg/kg/dn deva izraisīja ievērojamu toksicitāti mātei un augļa masas pazemināšanos saistībā ar kardiovaskulāru/ skeleta anomāliju pieaugumu auglim. NOAEL bija $< 200 \text{ mg/kg/d}$ mātēm un 200 mg/kg/d auglim (atbilstoši maksimālai rekomendētai dienas devai uz mg/m^2).

Peri- un post-natālās attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām ar levetiracetāma devām 70, 350 un 1 800 mg/kg/d. NOAEL bija $\geq 1 800 \text{ mg/kg/d}$ F0 mātītēm un F1 pēcnācējiem, kas atšķirti no zīdītājas, bija izdzīvojuši, auga un attīstījās ($\times 6$ maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m^2).

Pētījumi ar jaundzimušām un nepieaugušām žurkām un suņiem pierādīja, ka blakusparādības netika konstatētas nevienā no standarta attīstības vai nobriešanas gala uzstādījumiem, lietojot devas līdz 1 800 mg/kg/dienā ($\times 6$ – 17 maksimālā rekomendētā dienas deva atbilstoši mg/m^2).

Vides riska novērtējums (VRN)

Maz ticams, ka Matever lietošana saskaņā ar zāļu informāciju var radīt nepieļaujamu ietekmi uz vidi (skatīt 6.6. apakšpunktā).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija acetāta trihidrāts
Ledus etiķskābe
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Zāles ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles jālieto uzreiz pēc atšķaidīšanas. Uzreiz neizlietojot, atšķaidītu zāļu uzglabāšanas laiks un noteikumi ir lietotāja atbildībā un normāli jābūt ne vairāk kā 24 stundas temperatūrā no 2 līdz 8 °C, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 ml stikla flakoni (I klases) ar brombutila aizbāzni un noņemamu alumīnija vāciņu. Katra kartona kārbiņa satur 10 flakonus.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ieteikumus Matever koncentrāta sagatavošanai un lietošanai, lai sasniegtu kopējo dienas devu 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg vai 3 000 mg, dalot divās reizes devās, skatīt 1. tabulā.

1. tabula. Matever koncentrāta sagatavošana un lietošana

Deva	Atsūcamais tilpums	Šķīdinātāja tilpums	Infūzijas laiks	Lietošanas biežums	Kopējā dienas deva
250 mg	2,5 ml (puse 5 ml flakona)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	500 mg/dienā
500 mg	5 ml (viens 5 ml flakons)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	1 000 mg/dienā
1 000 mg	10 ml (divi 5 ml flakoni)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	2 000 mg/dienā
1 500 mg	15 ml (trīs 5 ml flakoni)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	3 000 mg/dienā

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai; jebkurš neizlietots šķīdums jāiznīcina.

Ir pierādīts, ka Matever koncentrāts ir fizikāli saderīgs un ķīmiski stabils vismaz 24 stundas, ja tas tiek sajaukts (lietots maisījumā) ar turpmāk minētajiem šķīdinātājiem un glabāts PVH maisiņos kontrolētā istabas temperatūrā 15–25 °C.

Šķīdinātāji:

- 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām
- Ringera-laktāta šķīdums injekcijām
- 50 mg/ml (5 %) dekstrozes šķīdums injekcijām

Nedrīkst lietot zāles, kas satur sīkas daļiņas vai kam ir mainījusies krāsa.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
153 51 Pallini
Attiki, Grieķija
Tel.: +30 210 66 04 300
Fakss: +30 210 66 66 749

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/711/030

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 3. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 29. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
153 51 Pallini, Attiki
Grieķija

Apvalkotās tabletes

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
153 51 Pallini, Attiki
Grieķija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Nav piemērojami.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kārbiņa pa 20, 30, 50, 60, 100 tabletēm
vairāku kastīšu iepakojums pa 200 (2 × 100) tabletēm [ar BLUE BOX]

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Matever 250 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena apvalkotā tablete satur 250 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzeltenā FCF alumīnija krāsvielu (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

20 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums: 200 (2 iepakojumi pa 100) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Grieķija
Tālr.: +30 210 66 04 300
E-pasts: info@pharmathen.com

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Matever 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODU

2D svītrkodu uzskaites unikālais identifikators iekļauts.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - CILVĒKAM LASĀMI DATI

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Sekundārais iepakojums pa 100 tabletēm, kas ievietots 200 (2 × 100) tabletēm paredzētā vairāku kastīšu iepakojumā (bez BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Matever 250 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena apvalkotā tablete satur 250 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzeltenā FCF alumīnija krāsvielu (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 apvalkotās tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Grieķija
Tālr.: +30 210 66 04 300
E-pasts: info@pharmathen.com

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/711/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Matever 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODU

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - CILVĒKAM LASĀMI DATI

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**Alumīnija/PVH/PE/PVDH blisteris****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Matever 250 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetamum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pharmathen S.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**Kārbiņa pa 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 tabletēm
vairāku kastīšu iepakojums pa 200 (2 × 100) tabletēm [ar BLUE BOX]**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Matever 500 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena apvalkotā tablete satur 500 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums: 200 (2 iepakojumi pa 100) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Grieķija
Tālr.: +30 210 66 04 300
E-pasts: info@pharmathen.com

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Matever 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODU

2D svītrkodu uzskaites unikālais identifikators iekļauts.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - CILVĒKAM LASĀMI DATI

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Sekundārais iepakojums pa 100 tabletēm, kas ievietots 200 (2 × 100) tabletēm paredzētā vairāku kastīšu iepakojumā (bez BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Matever 500 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

100 apvalkotās tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Grieķija
Tālr.: +30 210 66 04 300
E-pasts: info@pharmathen.com

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/711/014

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Matever 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODU

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - CILVĒKAM LASĀMI DATI

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**Alumīnija/PVH/PE/PVDH blisteris****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Matever 500 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetamum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pharmathen S.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**Kārbiņa pa 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 tabletēm
vairāku kastīšu iepakojums pa 200 (2 × 100) tabletēm [ar BLUE BOX]**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Matever 750 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena apvalkotā tablete satur 750 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzeltenā FCF alumīnija krāsvielu (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

20 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
80 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums: 200 (2 iepakojumi pa 100) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Grieķija
Tālr.: +30 210 66 04 300
E-pasts: info@pharmathen.com

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Matever 750 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODU

2D svītrkodu uzskaites unikālais identifikators iekļauts.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - CILVĒKAM LASĀMI DATI

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Sekundārais iepakojums pa 100 tabletēm, kas ievietots 200 (2 × 100) tabletēm paredzētā vairāku kastīšu iepakojumā (bez BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Matever 750 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena apvalkotā tablete satur 750 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saulrieta dzeltenā FCF alumīnija krāsvielu (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 apvalkotās tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Grieķija
Tālr.: +30 210 66 04 300
E-pasts: info@pharmathen.com

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/711/022

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Matever 750 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODU

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - CILVĒKAM LASĀMI DATI

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**Alumīnija/PVH/PE/PVDH blisteris****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Matever 750 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetamum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pharmathen S.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA VAI, JA ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA NAV, UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

**Kārbiņa pa 10, 20, 30, 50, 60, 100 tabletēm
vairāku kastīšu iepakojums pa 200 (2 × 100) tabletēm [ar BLUE BOX]**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Matever 1000 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena apvalkotā tablete satur 1000 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
50 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums: 200 (2 iepakojumi pa 100) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Grieķija
Tālr.: +30 210 66 04 300
E-pasts: info@pharmathen.com

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Matever 1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODU

2D svītrkodu uzskaites unikālais identifikators iekļauts.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - CILVĒKAM LASĀMI DATI

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Sekundārais iepakojums pa 100 tabletēm, kas ievietots 200 (2 × 100) tabletēm paredzētā vairāku kastīšu iepakojumā (bez BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Matever 1000 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena apvalkotā tablete satur 1000 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 apvalkotās tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Grieķija
Tālr.: +30 210 66 04 300
E-pasts: info@pharmathen.com

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/711/029

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Matever 1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODU

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - CILVĒKAM LASĀMI DATI

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**Alumīnija/PVH/PE/PVDH/blisteris****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Matever 1000 mg apvalkotās tabletes
Levetiracetamum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pharmathen S.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kārbiņa ar 10 flakoniem

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Matever 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Levetiracetamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 500 mg/5 ml levetiracetāma.
1 ml satur 100 mg levetiracetāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur ledus etiķskābi, ūdeni injekcijām, nātrija acetāta trihidrātu, nātrija hlorīdu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

500 mg/5 ml
10 flakoni ar koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pirms atšķaidīšanas zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Pēc atšķaidīšanas infūziju šķīdums ir stabils 24 stundas temperatūrā 2–8 °C (ledusskapī).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str.
Pallini 15351, Attiki, Grieķija
Tālr.: +30 210 66 04 300
E-pasts: info@pharmathen.com

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/11/711/030

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Matever 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODU

2D svītrkodu uzskaites unikālais identifikators iekļauts.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - CILVĒKAM LASĀMI DATI

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

5 ml flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Matever 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Levetiracetamum
i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot uzreiz pēc atšķaidīšanas.

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg/5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Matever 250 mg apvalkotās tabletes
Matever 500 mg apvalkotās tabletes
Matever 750 mg apvalkotās tabletes
Matever 1000 mg apvalkotās tabletes

Levetiracetamum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums un Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Matever un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Matever lietošanas
3. Kā lietot Matever
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Matever
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Matever un kādam nolūkam to lieto

Levetiracetāms ir pretepilepsijas zāles (zāles, ko lieto krampju ārstēšanai epilepsijas gadījumā).

Matever lieto:

- vienu pašu pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, lai ārstētu noteiktas formas epilepsiju. Epilepsija ir stāvoklis, kad pacientam ir atkārtotas lēkmes (krampji). Levetiracetāmu lieto epilepsijas formām, kad lēkmes iesākumā skar tikai vienu smadzeņu pusi, bet vēlāk var izplatīties uz lielākiem rajoniem abās smadzeņu pusēs (sākotnēji parciāla lēkme ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas). Levetiracetāmu Jums nozīmēs ārsts, lai samazinātu lēkmju skaitu.
- papildus citām pretepilepsijas zālēm, lai ārstētu:
 - parciālus krampjus ar ģeneralizāciju vai bez tās pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma
 - miokloniskus krampjus (īsu, šokam līdzīgu, muskuļu vai kādas muskuļu grupas raustīšanos) pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju
 - primārus ģeneralizētus toniski kloniskus krampjus (stipras lēkmes, ieskaitot samaņas zudumu) pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju (epilepsijas veidu, kuram, kā uzskata, ir ģenētisks cēlonis).

2. Kas Jums jāzina pirms Matever lietošanas

Nelietojiet Matever šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret levetiracetāmu, pirolidona atvasinājumiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Matever lietošanas konsultējieties ar ārstu

- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ievērojiet ārsta norādījumus. Ārsts izlems, vai nepieciešams pielāgot devu.
- Ja Jūs novērojat Jūsu bērna palēninātu augšanu vai negaidītu pubertātes attīstību, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.
- Nelielam skaitam cilvēku, kas ārstēti ar pretepilepsijas zālēm, tādām kā Matever, ir bijušas paškaitēšanas vai pašnāvības domas. Ja Jums radušies depresijas simptomi un/vai pašnāvības domas, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.
- Ja Jums ģimenes vai slimības vēsturē ir neregulāra sirdsdarbība (redzams elektrokardiogrammā), vai ja Jums ir slimība un/vai veicat ārstēšanu, kuras dēļ esat pakļauts neregulāras sirdsdarbības riskam vai sāļu līdzsvara traucējumiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst nopietna vai ilgst vairāk kā dažas dienas:

- Neparastas domas, aizkaitināmības sajūta vai agresīvāka reakcija nekā parasti, vai arī Jūs vai Jūsu ģimene un draugi pamanāt svarīgas garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas.
- Epilepsijas saasināšanās
Jums var retos gadījumos pasliktināties vai rasties biežāk krampji, galvenokārt pirmā mēneša laikā pēc ārstēšanas sākuma vai devas palielināšanas. Ļoti retā agrīnas epilepsijas formā (epilepsija, kas saistīta ar SCN8A mutācijām), kas izraisa dažāda veida krampjus un prasmju zudumu, Jūs varat pamanīt, ka lēkmes saglabājas vai pastiprinās ārstēšanas laikā.

Ja Matever lietošanas laikā Jums rodas kāds no šiem jaunajiem simptomiem, pēc iespējas ātrāk apmeklējiet ārstu.

Bērni un pusaudži

- Matever nav paredzēts atsevišķai lietošanai (monoterapijā) bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam.

Citas zāles un Matever

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pedējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet makrogolu (zāles caurejas veicināšanai) vienu stundu pirms un vienu stundu pēc tam, kad saņemts levetiracetāms, jo var samazināties tā iedarbība.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Levetiracetāmu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas ārsts izlemj, ka tas ir nepieciešams.

Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanu, pirms tam nekonsultējoties par to ar ārstu.

Iedzimtu defektu risku Jūsu nedzimušajam bērnam pilnībā izslēgt nevar. Divi pētījumi neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku bērniem, kuri dzimuši mātēm, kuras grūtniecības laikā saņēma levetiracetāma terapiju. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma iedarbību uz bērnu neiroloģisko attīstību.

Barošana ar krūti ārstēšanas laikā nav ieteicama.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Matever var pavājināt Jūsu spējas vadīt automašīnu vai apkalpot kādas iekārtas vai mehānismus, jo tas var padarīt Jūs miegainu. Tas vairāk iespējams ārstēšanas sākumā un pēc devas palielināšanas.

Nevadiet automašīnu un nestrādājiet ar mehānismiem, kamēr nav noteikts, ka Jūsu spējas to darīt nav ietekmētas.

Matever 250 mg, 750 mg tabletes satur saulrieta dzelteno FCF (E110).

Krāsviela saulrieta dzeltenais FCF (E110) var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Cita stipruma Matever tabletes šo palīgvielu nesatur.

Matever 1000 mg tabletes satur laktozi

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jūs nepanesat dažus cukurus (piemēram, laktozi), pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar ārstu.

Cīta stipruma Matever tabletes šo palīgvielu nesatur.

3. Kā lietot Matever

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lietojiet tik daudz tablešu, cik norādījis Jūsu ārsts.

Matever jālieto divreiz dienā – no rīta un vakarā, katru dienu aptuveni vienā un tai pašā laikā.

Papildterapija un monoterapija (no 16 gadu vecuma)

- **Pieaugušie (≥ 18 g.v.) un pusaudži (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk:**
Ieteicamā deva ir starp 1 000 mg un 3 000 mg katru dienu.
Kad Jūs sāksiet lietot Matever, ārsts Jums nozīmēs **mazāko devu** 2 nedēļām pirms Jūs saņemsiet mazāko dienas devu.
Piemērs: ja parastā dienas deva ir paredzēta 1 000 mg, tad Jūsu samazinātā sākuma deva ir 1 tablete pa 250 mg no rīta un 1 tablete pa 250 mg vakarā, un deva tiks pakāpeniski palielināta, lai sasniegtu 1 000 mg dienā pēc 2 nedēļām.
- **Pusaudži (12-17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai mazāk:**
Jūsu ārsts izrakstīs vecumam, ķermeņa masai un devai visatbilstošāko Matever zāļu formu.
- **Deva zīdaiņiem (1–23 mēneši) un bērniem (2–11 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg:**
Jūsu ārsts izrakstīs vecumam, ķermeņa masai un devai visatbilstošāko Matever zāļu formu.

Levetiracetāms 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai ir piemērotāka zāļu forma lietošanai zīdaiņiem un bērniem līdz 6 gadu vecumam, un bērniem un pusaudžiem (no 6 līdz 17 gadiem), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, un, kad tablešu zāļu forma nepieļauj devas pielāgošanu.

Lietošanas veids

Norijiet Matever tabletes, uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu (piemēram, glāzi ūdens). Jūs varat lietot Matever neatkarīgi no ēdienreizes. Pēc iekšķīgas levetiracetāma lietošanas mutē var būt rūgta garša.

Ārstēšanas ilgums

- Matever paredzēts ilgstošai ārstēšanai. Jums jālieto Matever tik ilgi, cik norādījis ārsts.
- Nepārtrauciet ārstēšanu bez ārsta ziņas, jo tas var izraisīt krampju pastiprināšanos.

Ja esat lietojis Matever vairāk nekā noteikts

Matever pārdozēšanas blakusparādības ir miegainība, uzbudinājums, agresija, modrības pazemināšanās, elpošanas nomākums un koma.

Ja esat ieņēmis vairāk tablešu nekā vajadzētu, sazinieties ar savu ārstu. Ārsts Jums nozīmēs labāko iespējamo pārdozēšanas ārstēšanu.

Ja esat aizmirsis lietot Matever

Ja esat aizmirsis iedzert vienu vai vairākas devas, sazinieties ar savu ārstu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Matever

Arī Matever lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, lai izvairītos no krampju pastiprināšanās.

Ja ārsts izlems pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Matever, viņš/ viņa Jums dos norādījumus par pakāpenisku Matever lietošanas pārtraukšanu.

Ja Jums vēl rodas kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvāko neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas:

- vājums, ģībšanas sajūta vai reibonis vai ir apgrūtināta elpošana, jo tās var būt nopietnas alerģiskas (anafilaktiskas) reakcijas pazīmes;
- sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums (Kvinkes tūska);
- gripai līdzīgi simptomi un izsitumi uz sejas, kas kļūst plašāki un ar augstu temperatūru, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, ko konstatē asins analīzēs, palielināts balto asins šūnu skaits (eozinofīlija), palielināti limfmezgli un citu ķermeņa orgānu iesaiste (zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]);
- simptomi, piemēram, mazs urīna apjoms, nogurums, slikta dūša, vemšana, apjukums un kāju, potīšu vai pēdu pietūkums, jo tie var būt pēkšņi pavājinātas nieru darbības pazīmes;
- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*daudzformu eritēma*);
- plaši izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*);
- smagāka izsitumu forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30 % ķermeņa virsmas (*toksiska epidermas nekrolīze*);
- smagu garīgu izmaiņu pazīmes, vai ja kāds Jums pamana apjukuma, miegainības, amnēzijas (atmiņas zudums), atmiņas traucējumu (aizmāršība), izmainītas uzvedības pazīmes vai citas neiroloģiskas pazīmes, tai skaitā netīšas vai nekontrolētas kustības. Tie varētu būt encefalopātijas simptomi.

Biežāk noverotās blakusparādības bija nazofaringīts, somnolence (miegainība), galvassāpes, nogurums un reibonis. Ārstēšanas sākumā vai devas palielināšanas laikā, tādas blakusparādības kā, piemēram, miegainība, nogurums un reibonis, var būt biežāk. Tomēr šīs reakcijas laika gaitā mazinās.

Ļoti bieži: var skart līdz 1 no 10 lietotājiem

- nazofaringīts;
- miegainība, galvassāpes.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 lietotājiem

- anoreksija (ēstgribas zudums);
- depresija, naidīgums vai agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte vai aizkaitināmība;
- krampji, balansa traucējumi (līdzsvara traucējumi), reibonis (līdzsvara zuduma sajūta), letarģija (enerģijas un entuziasma trūkums), trīce (patvaļīga trīcēšana);
- vertigo (griešanās sajūta);
- klepus;
- sāpes vēderā, caureja, dispepsija (slikta gremošana kuņģī), vemšana, slikta dūša;
- izsitumi;
- astēnija/nespēks (nogurums).

Retāk: var skart līdz 1 no 100 lietotājiem

- samazināts trombocītu skaits, samazināts leikocītu skaits;
- svara zudums, svara pieaugums;
- pašnāvības mēģinājums un pašnāvības domas, garīgi traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla nestabilitāte/garastāvokļa svārstības, satraukums ar uzbudinājumu;
- amnēzija (atmiņas zudums), atmiņas pasliktināšanās (aizmāršība), izmainīta

- koordinācija/ataksija (koordinācijas zudums), parestēzijas (tirpšana), uzmanības traucējumi (koncentrēšanās spēju zudums);
- diplopija (redzes dubultošanās), neskaidra redze;
- paaugstināti/izmainīti rādītāji aknu provēs;
- matu izkrišana, ekzēma, nieze;
- muskuļu vājums, mialģija (muskuļu sāpes);
- traumas.

Reti: var skart līdz 1 no 1 000 lietotājiem

- infekcijas;
- samazināts visu veidu asins šūnu skaits;
- smagas paaugstinātas jutības reakcijas (DRESS, anafilaktiska reakcija [smaga un nopietna alerģiska reakcija], Kvinkes tūska [sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums]);
- samazināta nātrija koncentrācija asinīs;
- pašnāvības gadījumi, personības pārmaiņas (uzvedības problēmas), domāšanas traucējumi (lēna domāšana, nespēja koncentrēties);
- delīrijs;
- encefalopātija (skatīt apakšpunktu “Nekavējoties informējiet ārstu”, lai uzzinātu detalizētu simptomu aprakstu);
- krampji var pasliktināties vai rasties biežāk;
- nekontrolējamus muskuļu spazmas, kas ietekmē galvu, ķermeni un locekļus, grūtības kontrolēt kustības, hiperkinēze (hiperaktivitāte);
- izmaiņas sirds ritmā (elektrokardiogramma);
- pankreatīts;
- aknu mazspēja, hepatīts;
- pēkšņi pavājināta nieru darbība;
- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*multiformā eritēma*), izplatīti izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*), un smagāka forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30 % ķermeņa virsmas (*toksiskā epidermās nekrolīze*).
- rabdomiolīzes (muskuļu audu saīšana) un ar to saistītas paaugstinātas kreatīnfosfokināzes asinīs simptomi. Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem;
- klibošana vai grūtības staigāt;
- drudža, muskuļu stīvuma, nestabila asinsspiediena un sirdsdarbības, apjukuma un samaņas traucējumu kombinācija (var būt traucējuma, ko sauc par *ļaudabīgo neiroleptisko sindromu*, pazīmes). Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Ļoti reti: var skart līdz 1 no 10 000 lietotājiem

- atkārtotas nevēlamas domas vai sajūtas vai vēlme kaut ko darīt atkal un atkal (obsesīvi kompulsīvi traucējumi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Matever

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārbīņas un uz blistera pēc „EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur Matever

Aktīvā viela ir levetiracetāms (*Levetiracetamum*).

Viena Matever 250 mg tablete satur 250 mg levetiracetāma.

Viena Matever 500 mg tablete satur 500 mg levetiracetāma.

Viena Matever 750 mg tablete satur 750 mg levetiracetāma.

Viena Matever 1000 mg tablete satur 1000 mg levetiracetāma.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts, mikrokristāliskā celuloze, A tipa krospovidons, hidroksipropilceluloze (L).

250 mg:

Apvalks: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), talks, propilēnglikols (E1520), krāsvielas*.

500 mg:

Apvalks: hidroksipropilceluloze (E463), hipromeloze (E464), propilēnglikols (E1520), sorbīnskābe (E200), sorbitāna monooleāts (E494), titāna dioksīds (E171), vanilīns, krāsvielas*.

750 mg:

Apvalks: hipromeloze (E464), makrogols/PEG 4000, titāna dioksīds (E171), krāsvielas*.

1000 mg:

Apvalks: hipromeloze (E464), laktozes monohidrāts, makrogols/PEG 4000, titāna dioksīds (E171).

* Krāsvielas:

250 mg tablete: indigo karmīna alumīnija krāsviela (E132), saulrieta dzeltenā FCF alumīnija krāsviela (E110), hinolīna dzeltenā alumīnija krāsviela (E104)

500 mg tablete: hinolīna dzeltenā alumīnija krāsviela (E104)

750 mg tablete: indigo karmīna alumīnija krāsviela (E132), saulrieta dzeltenā FCF alumīnija krāsviela (E110), sarkanais dzelzs oksīds (E172)

1000 mg tablete: (nav papildus krāsvielas)

Matever ārējais izkats un iepakojums

250 mg: Apvalkotās tabletes ir zilas, iegarenas, bikonveksas apvalkotās tabletes.

500 mg: Apvalkotās tabletes ir dzeltenas, iegarenas, bikonveksas apvalkotās tabletes.

750 mg: Apvalkotās tabletes ir rozā, iegarenas, bikonveksas apvalkotās tabletes.

1000 mg: Apvalkotās tabletes ir baltas, iegarenas, bikonveksas apvalkotās tabletes.

Balts necaurspīdīgs PVH/PE/PVDH-alumīnija folijas blisteris, kas ievietots kartona kārbīnās.

Matever tabletes ir iepakotas blisteros un pieejamas kartona kārbīnās, kas satur:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 un vairāku kastīšu iepakojums pa 200 (2 iepakojumi pa 100) apvalkotām tabletēm.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 un vairāku kastīšu iepakojums pa 200 (2 iepakojumi pa 100) apvalkotām tabletēm.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 un vairāku kastīšu iepakojums pa 200 (2 iepakojumi pa 100) apvalkotām tabletēm.

- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 un vairāku kastīšu iepakojums pa 200 (2 iepakojumi pa 100) apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

vai

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti (Estonia)

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Pharmathen S.A.

Polska

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.

Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ireland

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.

Tel: +354 522 2900

Italia

Ecupharma S.r.l

Tel : +39-02-38238790

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co.

Τηλ: +357 25371056

Latvija

SIA ELVIM

Tel: +371 67808450

Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

România

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.

Tel: +420 220 400 391

Suomi/Finland

Ailon Pharma Oy

Puh/Tel: +358 407024992

Sverige

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Matever 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Levetiracetamum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums un Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Matever un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Matever lietošanas
3. Kā lietot Matever
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Matever
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Matever un kādam nolūkam to lieto

Levetiracetāms ir pretepilepsijas zāles (zāles, ko lieto krampju ārstēšanai epilepsijas gadījumā).

Matever lieto:

- vienu pašu pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, lai ārstētu noteiktas formas epilepsiju. Epilepsija ir stāvoklis, kad pacientam ir atkārtotas lēkmes (krampji). Levetiracetāmu lieto epilepsijas formām, kad lēkmes iesākumā skar tikai vienu smadzeņu pusi, bet vēlāk var izplatīties uz lielākiem rajoniem abās smadzeņu pusēs (sākotnēji parciāla lēkme ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas). Levetiracetāmu Jums nozīmēs ārsts, lai samazinātu lēkmju skaitu.
- papildus citām pretepilepsijas zālēm, lai ārstētu:
 - parciālus krampjus ar ģeneralizāciju vai bez tās pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 4 gadu vecuma
 - miokloniskus krampjus (īsu, šokam līdzīgu, muskuļu vai kādas muskuļu grupas raustīšanos) pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar juvenīlo mioklonisko epilepsiju
 - primārus ģeneralizētus toniski kloniskus krampjus (smagas lēkmes, tai skaitā, samaņas zudums) pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju (epilepsijas forma, kam, domājams, ir ģenētisks cēlonis).

Matever koncentrāts ir alternatīva gadījumos, kad īslaicīgi nav iespējama pretepilepsijas līdzekļa Matever iekšēja lietošana.

2. Kas Jums jāzina pirms Matever lietošanas

Nelietojiet Matever šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret levetiracetāmu, pirolidona atvasinājumiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Matever lietošanas konsultējieties ar ārstu

- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ievērojiet ārsta norādījumus. Ārsts izlems, vai nepieciešams pielāgot devu.
- Ja Jūs novērojat Jūsu bērna palēninātu augšanu vai negaidītu pubertātes attīstību, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.
- Nelielam skaitam cilvēku, kas ārstēti ar pretepilepsijas zālēm, tādām kā Matever, ir bijušas paškaitēšanas vai pašnāvības domas. Ja Jums radušies depresijas simptomi un/vai pašnāvības domas, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu.
- Ja Jums ģimenes vai slimības vēsturē ir neregulāra sirdsdarbība (redzams elektrokardiogrammā), vai ja Jums ir slimība un/vai veicat ārstēšanu, kuras dēļ esat pakļauts neregulāras sirdsdarbības riskam vai sāļu līdzsvara traucējumiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst nopietna vai ilgst vairāk kā dažas dienas:

- Neparastas domas, aizkaitināmības sajūta vai agresīvāka reakcija nekā parasti, vai arī Jūs vai Jūsu ģimene un draugi pamanāt svarīgas garastāvokļa vai uzvedības izmaiņas.
- Epilepsijas saasināšanās
Jums var retos gadījumos pasliktināties vai rasties biežāk krampji, galvenokārt pirmā mēneša laikā pēc ārstēšanas sākuma vai devas palielināšanas. Ļoti retā agrīnas epilepsijas formā (epilepsija, kas saistīta ar SCN8A mutācijām), kas izraisa dažāda veida krampjus un prasmju zudumu, Jūs varat pamanīt, ka lēkmes saglabājas vai pastiprinās ārstēšanas laikā.

Ja Matever lietošanas laikā Jums rodas kāds no šiem jaunajiem simptomiem, pēc iespējas ātrāk apmeklējiet ārstu.

Bērni un pusaudži

- Matever nav paredzēts atsevišķai lietošanai (monoterapijā) bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam.

Citas zāles un Matever

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pedējā laikā, esat lietojis vai vaētu lietot.

Nelietojiet makrogolu (zāles, ko izmanto caurejas veicināšanai) vienu stundu pirms un vienu stundu pēc levetiracetāma lietošanas, jo var samazināties tā iedarbība.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Levetiracetāmu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja pēc rūpīgas izvērtēšanas ārsts izlemj, ka tas ir nepieciešams.

Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanu, pirms tam nekonsultējoties par to ar ārstu.

Iedzimtu defektu risku Jūsu nedzimušajam bērnam pilnībā izslēgt nevar. Divi pētījumi neliecina par paaugstinātu autiskā spektra vai intelektuālās attīstības traucējumu risku bērniem, kuri dzimuši mātēm, kuras grūtniecības laikā saņēma levetiracetāma terapiju. Pieejami ierobežoti dati par levetiracetāma iedarbību uz bērnu neiroloģisko attīstību.

Barošana ar krūti ārstēšanas laikā nav ieteicama.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Matever var pavājināt spēju vadīt automašīnu vai apkalpot kādas iekārtas vai mehānismus, jo tas var padarīt Jūs miegainu. Tas vairāk iespējams ārstēšanas sākumā un pēc devas palielināšanas. Nevadiet automašīnu un nestrādājiet ar mehānismiem, kamēr nav noteikts, ka Jūsu spējas to darīt nav ietekmētas.

Matever satur nātriju

Šīs zāles satur 57,21 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā maksimālā vienreizējā devā. Tas ir līdzvērtīgi 2,86 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Matever

Ārsts vai māsa ievadīs Jums Matever intravenozas infūzijas veidā.

Matever tiks ievadīts divas reizes dienā—vienu reizi no rīta, vienu reizi vakarā, aptuveni vienā un tai pašā laikā.

Intravenozi lietojamā zāļu forma ir alternatīva iekšķīgi lietojamām. Jūs varat pāriet no apvalkoto tablešu vai šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanas uz intravenozo lietošanu vai otrādi bez devas pielāgošanas. Jums ordinētā kopējā dienas deva un lietošanas biežums nemainās.

Papildterapija un monoterapija (no 16 gadu vecuma)

Pieaugušie (≥ 18 g.v.) un pusaudži (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai vairāk:

Ieteicamā deva ir starp 1 000 mg un 3 000 mg katru dienu.

Kad Jūs sāksiet lietot Matever, ārsts Jums nozīmēs **mazāko devu** 2 nedēļām pirms Jūs saņemsiet mazāko dienas devu.

Deva bērniem (4–11 g.v.) un pusaudžiem (12–17 g.v.), kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg:

Ieteicamā deva ir starp 20 mg uz kg ķermeņa masas un 60 mg uz kg ķermeņa masas katru dienu.

Lietošanas veids

Matever paredzēta intravenozai lietošanai. Ieteicamā deva jāatšķaida ar vismaz 100 ml atbilstoša šķīdinātāja un jāievada infūzijas veidā 15 minūšu laikā.

Sīkākus norādījumus ārstiem un māsām, kā pareizi lietot Matever skatīt 6. punktā.

Ārstēšanas ilgums

- Nav pieredzes par levetiracetāma intravenozu lietošanu ilgāk nekā 4 dienas.

Ja pārtraucat lietot Matever

Tāpat kā citu pretepilepsijas zāļu, arī Matever lietošana jāpārtrauc pakāpeniski, lai izvairītos no krampju pastiprināšanās. Ja ārsts izlems pārtraukt Jūsu Matever terapiju, viņš / viņa uzdot jums par pakāpenisku izņemšanu Matever.

Ja Jums vēl rodas kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvāko neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļu, ja Jums rodas:

- vājums, ģībšanas sajūta vai reibonis vai ir apgrūtināta elpošana, jo tās var būt nopietnas alerģiskas (anafilaktiskas) reakcijas pazīmes;
- sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums (Kvinkes tūska);
- gripai līdzīgi simptomi un izsitumi uz sejas, kas kļūst plašāki un ar augstu temperatūru, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, ko konstatē asins analīzēs, palielināts balto asins šūnu skaits (eozinofilija), palielināti limfmezgli un citu ķermeņa orgānu iesaiste (Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem [DRESS]);
- simptomi, piemēram, mazs urīna apjoms, nogurums, slikta dūša, vemšana, apjukums un kāju, potīšu vai pēdu pietūkums, jo tie var būt pēkšņi pavājinātas nieru darbības pazīmes;
- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*daudzformu eritēma*);
- plaši izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*);
- smagāka izsitumu forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30 % ķermeņa virsmas (*toksiska epidermas nekrolīze*);

- smagu garīgu izmaiņu pazīmes, vai ja kāds jums pamana apjukuma, miegainības, amnēzijas (atmiņas zudums), atmiņas traucējumu (aizmāršība), izmainītas uzvedības pazīmes vai citas neiroloģiskas pazīmes, tai skaitā netīšas vai nekontrolētas kustības. Tie varētu būt encefalopātijas simptomi.

Biežāk noverotās blakusparādības bija nazofaringīts, somnolence (miegainība), galvassāpes, nogurums un reibonis. Ārstēšanas sākumā vai devas palielināšanas laikā, tādas blakusparādības kā, piemēram, miegainība, nogurums un reibonis, var būt biežāk. Tomēr šīs reakcijas laika gaitā mazinās.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem

- nazofaringīts;
- miegainība, galvassāpes.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 lietotājiem

- anoreksija (ēstgribas zudums);
- depresija, naidīgums vai agresivitāte, trauksme, bezmiegs, nervozitāte vai aizkaitināmība;
- krampji, balansa traucējumi (līdzsvara traucējumi), reibonis (līdzsvara zuduma sajūta), letarģija (enerģijas un entuziasma trūkums), trīce (patvaļīga trīcēšana);
- vertigo (griešanās sajūta);
- klepus;
- sāpes vēderā, caureja, dispepsija (slikta gremošana kuņģī), vemšana, slikta dūša;
- izsitumi;
- astēnija/nespēks (nogurums).

Retāk: var skart līdz 1 no 100 lietotājiem

- samazināts trombocītu skaits, samazināts leukocītu skaits;
- svara zudums, svara pieaugums;
- pašnāvības mēģinājums un pašnāvības domas, garīgi traucējumi, neparasta uzvedība, halucinācijas, dusmas, apjukums, panikas lēkme, emocionāla nestabilitāte/garastāvokļa svārstības, satraukums ar uzbudinājumu;
- amnēzija (atmiņas zudums), atmiņas pasliktināšanās (aizmāršība), izmainīta koordinācija/ataksija (koordinācijas zudums), parestēzijas (tirpšana), uzmanības traucējumi (koncentrēšanās spēju zudums);
- diplopija (redzes dubultošanās), neskaidra redze;
- paaugstināti/izmainīti rādītāji aknu provēs ;
- matu izkrišana, ekzēma, nieze;
- muskuļu vājums, mialģija (muskuļu sāpes);
- traumas.

Reti: var skart līdz 1 no 1 000 lietotājiem

- infekcijas;
- samazināts visu veidu asins šūnu skaits;
- smagas paaugstinātas jutības reakcijas (DRESS, anafilaktiska reakcija [smaga un nopietna alerģiska reakcija], Kvinkes tūska [sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkums]);
- samazināta nātrija koncentrācija asinīs;
- pašnāvības gadījumi, personības pārmaiņas (uzvedības problēmas), domāšanas traucējumi (lēna domāšana, nespēja koncentrēties);
- delīrijs;
- encefalopātija (skatīt apakšpunktu “Nekavējoties informējiet ārstu”, lai uzzinātu detalizētu simptomu aprakstu);
- krampji var pasliktināties vai rasties biežāk;
- nekontrolējamus muskuļu spazmas, kas ietekmē galvu, ķermeni un locekļus, grūtības kontrolēt kustības, hiperkinēze (hiperaktivitāte);
- izmaiņas sirds ritmā (elektrokardiogramma);
- pankreatīts;

- aknu darbības traucējumi, hepatīts;
- pēkšņi pavājināta nieru darbība;
- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*erythema multiforme*), izplatīti izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*), un smagāka forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30 % ķermeņa virsmas (*toksiskā epidermās nekrolīze*);
- rabdomiolīzes (muskuļu audu sairšana) un ar to saistītas paaugstinātas kreatīnfosfokināzes asinīs simptomi. Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem;
- klibošana vai grūtības staigāt;
- drudža, muskuļu stīvuma, nestabila asinsspiediena un sirdsdarbības, apjukuma un samaņas traucējumu kombinācija (var būt traucējuma, ko sauc par *ļauņabīgo neiroleptisko sindromu*, pazīmes). Izplatība ir ievērojami augstāka japāņu izcelsmes pacientiem, salīdzinot ar ne-japāņu izcelsmes pacientiem.

Ļoti reti: var skart līdz 1 no 10 000 lietotājiem

- atkārtotas nevēlamas domas vai sajūtas vai vēlme kaut ko darīt atkal un atkal (obsesīvi kompulsīvi traucējumi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu

5. Kā uzglabāt Matever

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārbīņas un uz flakona pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Matever satur

Aktīvā viela ir levetiracetāms (*Levetiracetamum*). 1 ml šķīduma infūzijām satur 100 mg levetiracetāma.

Citas sastāvdaļas ir: nātrijs acetāta trihidrāts, ledus etiķskābe, nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām.

Matever ārējais izskats un iepakojums.

Matever koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (Matever koncentrāts) ir dzidrs, bezkrāsains, sterils šķidrums. Matever koncentrāta 5 ml flakons ir iepakots kartona kārbīņā pa 10 flakoniem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Beigi/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

България

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 04 300

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.

Τηλ: +357 25371056

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumus, kā pareizi lietot Matever skatīt 3. punktā.

Viens Matever flakons satur 500 mg levetiracetāma (5 ml koncentrāta 100 mg/ml). Ieteikumus Matever koncentrāta sagatavošanai un lietošanai, lai sasniegtu kopējo dienas devu 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg vai 3 000 mg, dalot divās reizes devās, skatīt 1. tabulā.

1. tabula. Matever koncentrāta sagatavošana un lietošana

Deva	Atsūcamais tilpums	Šķīdinātāja tilpums	Infūzijas laiks	Lietošanas biežums	Kopējā dienas deva
250 mg	2,5 ml (puse 5 ml flakona)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	500 mg/dienā
500 mg	5 ml (viens 5 ml flakons)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	1 000 mg/dienā
1 000 mg	10 ml (divi 5 ml flakoni)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	2 000 mg/dienā
1 500 mg	15 ml (trīs 5 ml flakoni)	100 ml	15 minūtes	Divas reizes dienā	3 000 mg/dienā

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai; jebkurš neizlietots šķīdums jāiznīcina.

Pagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiks: no mikrobioloģijas viedokļa zāles jāizlieto uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja tās netiek izlietotas uzreiz, pagatavotā šķīduma lietošanas laiks un apstākļi ir lietotāja atbildībā un normāli nav jābūt vairāk kā 24 stundas temperatūrā no 2 līdz 8 °C, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Noteikts, ka Matever koncentrāts ir fizikāli saderīgs un ķīmiski stabils vismaz 24 stundas, ja tas tiek sajaukts (lietots maisījumā) ar turpmāk minētajiem šķīdinātājiem un glabāts PVH maisīņos kontrolētā istabas temperatūrā 15–25 °C.

Šķīdinātāji:

- 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām
- Ringera-laktāta šķīdums injekcijām
- 50 mg/ml (5 %) dekstrozes šķīdums injekcijām