Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lyvam 250 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg levetiracetama.

Lyvam 500 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg levetiracetama.

Lyvam 750 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 750 mg levetiracetama.

Lyvam 1000 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg levetiracetama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Lyvam 750 mg filmom obložene tablete sadrže boju Sunset yellow FCF aluminium lake (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

- Filmom obložena tableta

Lyvam 250 mg filmom obložene tablete
Plave, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete s otisnutim „250“ na jednoj strani, te urezom na drugoj strani tablete. Dimenzije tableta su 14,5 × 6,7 mm.
Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Lyvam 500 mg filmom obložene tablete
Žute, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete s otisnutim „500“ na jednoj strani, te urezom na drugoj strani tablete. Dimenzije tableta su 18 × 7,8 mm.
Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Lyvam 750 mg filmom obložene tablete
Duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete boje breskve, s otisnutim „750“ na jednoj strani, te urezom na drugoj strani tablete. Dimenzije tableta su 19,7 × 9,1 mm.
Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Lyvam 1000 mg filmom obložene tablete
Bijele ili gotovo bijele, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete s otisnutim „1000“ na

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

jednoj strani, te urezom na drugoj strani tablete. Dimenzije tableta su 22,45 × 10,55 mm.
Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Lyvam je indiciran kao dodatna terapija u liječenju:
- parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina s epilepsijom;
- miokloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od 12. godine života s juvenilnom miokloničkom epilepsijom;
- primarno generaliziranih toničko-kloničkih napadaja u odraslih i adolescenata od 12. godine života s idiopatskom generaliziranom epilepsijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Sve indikacije

Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne mase 50 kg ili više
Početna terapijska doza je 500 mg dva puta na dan. S tom dozom se može započeti prvog dana liječenja. Međutim, može se dati niža početna doza od 250 mg dva puta na dan na temelju procjene liječnika o smanjenju napadaja naspram potencijalnih nuspojava. Doza se može povećati na 500 mg dva puta na dan nakon dva tjedna.
Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti lijeka, dnevna doza se može povećati na 1500 mg dva puta na dan. Doza se može povećavati ili smanjivati za po 250 mg ili 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna.

Adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne mase manje od 50 kg
Liječnik treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik, vrstu pakiranja i jačinu lijeka u skladu s tjelesnom težinom, dobi i dozom. Vidjeti dio „Pedijatrijska populacija“ za prilagodbu doze ovisno o tjelesnoj težini.

Prekid liječenja
Ako treba prekinuti liječenje levetiracetamom, preporučuje se postupni prekid (npr. u odraslih i adolescenata tjelesne mase 50 kg ili više: smanjenje za 500 mg dva puta na dan svaka dva do četiri tjedna; u djece i adolescenata tjelesne mase manje od 50 kg smanjenje doze ne smije biti veće od 10 mg/kg dva puta na dan svaka 2 tjedna).

Posebne populacije

Stariji (65 godina i stariji)

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

U starijih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom preporučuje se prilagođavanje doze (vidjeti niže u tekstu pod „Oštećenje funkcije bubrega“).

Oštećenje funkcije bubrega
Dnevna doza određuje se za svakog bolesnika pojedinačno, u skladu s bubrežnom funkcijom.

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

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{dob (godine)}] \times \text{tjelesna masa (kg)}}{72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0{,}85 \text{ za žene})$$

Zatim se CLcr dodatno podešava prema površini tijela (PT) na sljedeći način:

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

Prilagođavanje doze za odrasle bolesnike i adolescente tjelesne mase veće od 50 kg, s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	**Klirens kreatinina (ml/min/1,73m^2)**	**Doza i učestalost primjene**
Normalna bubrežna funkcija	>80	500 do 1500 mg dva puta na dan
Blago oštećenje	50-79	500 do 1000 mg dva puta na dan
Umjereno oštećenje	30-49	250 do 750 mg dva puta na dan
Teško oštećenje	<30	250 do 500 mg dva puta na dan
Bolesnici u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koji su na dijalizi[(1)]	-	500 do 1000 mg jednom na dan[(2)]

[(1)] Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 750 mg.
[(2)] Nakon dijalize preporučuje se dopunska doza od 250 ili 500 mg.

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

Klirens kreatinina u ml/min/1,73 m^2 može se za mlade adolescente i djecu procijeniti iz vrijednosti serumskoga kreatinina (mg/dl) pomoću sljedeće formule (Schwartzova formula):

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

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

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

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

Skupina	**Klirens kreatinina (ml/min/1,73m^2)**	**Doza i učestalost primjene** [(1)]
Normalna bubrežna funkcija	>80	10 do 30 mg/kg dva puta na dan
Blago oštećenje	50-79	10 do 20 mg/kg dva puta na dan
Umjereno oštećenje	30-49	5 do 15 mg/kg dva puta na dan
Teško oštećenje	<30	5 do 10 mg/kg dva puta ma dan
Bolesnici u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koji su na dijalizi	-	10 do 20 mg/kg jednom na dan [(2) (3)]

[(1)] Za doze ispod 250 mg, za doze koje nisu višekratnici 250 mg, odnosno kada se preporučeno doziranje ne može postići uzimanjem većeg broja tableta i u bolesnika koji ne mogu gutati tablete treba koristiti levetiracetam oralnu otopinu.
[(2)] Prvog dana liječenja levetiracetamom preporučuje se udarna doza od 15 mg/kg.
[(3)] Nakon dijalize preporučuje se dodatna doza od 5 do 10 mg/kg .

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, klirens kreatinina može lažno pokazati niži stupanj bubrežne insuficijencije. Stoga se preporučuje 50 %-tno smanjenje dnevne doze održavanja ako je klirens kreatinina < 60 ml/min/1,73 m^2.

Pedijatrijska populacija

Liječnik treba propisati najprikladniji farmaceutski oblik, vrstu pakiranja i jačinu lijeka u skladu s dobi, tjelesnom masom i dozom.
Farmaceutski oblik tableta nije prilagođen za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina. Najprikladniji farmaceutski oblik za primjene u toj populaciji je levetiracetam oralna otopina.

Monoterapija
Kod monoterapije u djece i adolescenata mlađih od 16 godina sigurnost i djelotvornost levetiracetama nije dokazana. Nema dostupnih podataka.

Adolescenti (starosti 16 i 17 godina) tjelesne mase 50 kg ili više s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarne generalizacije s novodijagnosticiranom epilepsijom.
Vidjeti dio iznad „Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne mase 50 kg ili više“.

Dodatna terapija za djecu (6 - 11 godina) i adolescente (12 - 17 godina) tjelesne mase manje od 50 kg
Treba koristiti najnižu učinkovitu dozu. Početna doza za dijete ili adolescenta od 25 kg treba biti 250 mg dva puta na dan uz maksimalnu dozu od 750 mg dva puta na dan.
Doza u djece tjelesne mase 50 kg ili više jednaka je kao u odraslih.

U djece od 6 godina i starije levetiracetam oralnu otopinu treba primjenjivati za doze ispod 250 mg,

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

doze koje nisu višekratnici 250 mg, odnosno kada se preporučeno doziranje ne može postići uzimanjem većeg broja tableta, te u bolesnika koji ne mogu gutati tablete.

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

Doza u djece od 50 kg ili više ista je kao i u odraslih za sve indikacije.
Vidjeti dio iznad „Odrasli (≥18 godina) i adolescenti (12 do 17 godina) tjelesne težine 50 kg ili više“ za sve indikacije.

Način primjene
Lyvam filmom obložene tablete moraju se uzimati peroralno i progutati s dovoljnom količinom tekućine, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje. Nakon peroralne primjene može se očekivati gorak okus levetiracetama. Dnevna doza primjenjuje se podijeljeno u dvije jednake doze.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili druge derivate pirolidona, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

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

Suicid
U bolesnika liječenih antiepilepticima (uključujući levetiracetam), zabilježeni su suicid, pokušaji suicida te suicidalne ideje i ponašanje. Metaanaliza randomiziranih placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptika je pokazala malo povećanje rizika od pojave suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam nastanka istog nije utvrđen.

Stoga bolesnike treba promatrati radi pojave znakova depresije i/ili suicidalnih ideja i ponašanja, te po potrebi uvesti prikladno liječenje. Bolesnike (i njihove skrbnike) treba savjetovati da zatraže liječničku pomoć pojave li se simptomi depresije i/ili suicidalne ideje i ponašanje.

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

Pogoršanje napadaja

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

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

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

Pedijatrijska populacija
Tableta, kao farmaceutski oblik, nije prilagođena za primjenu u dojenčadi i djece mlađe od 6 godina.
Dostupni podaci u djece ne navode na zaključak da levetiracetam ima utjecaj na rast i pubertet. No, dugoročni učinci na učenje, inteligenciju, rast, endokrine funkcije, pubertet i reproduktivni potencijal u djece ostaju i dalje nepoznati.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Lyvam 750 mg filmom obložene tablete sadrže boju Sunset yellow FCF aluminium lake (E110), koja može uzrokovati alergijske reakcije.
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antiepileptici
Podaci iz kliničkih ispitivanja provedenih na odraslim bolesnicima prije stavljanja u promet lijekova koji sadrže levetiracetam, ukazuju na to da levetiracetam nije imao utjecaj na serumske koncentracije postojećih antiepileptika (fenitoina, karbamazepina, valproatne kiseline, fenobarbitala, lamotrigina, gabapentina i primidona), te da isto tako ti antiepileptici nisu utjecali na farmakokinetiku levetiracetama.

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

Retrospektivna procjena farmakokinetičkih interakcija u djece i adolescenata s epilepsijom (4 do 17 godina) je potvrdila da dodatno peroralno liječenje levetiracetamom nije utjecalo na serumske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže istovremeno primjenjivanih karbamazepina i valproata. Međutim, podaci upućuju na 20% veći klirens levetiracetama u djece koja uzimaju antiepileptike koji induciraju enzime. Nije potrebna prilagodba doze.

Probenecid
Pokazalo se da probenecid (500 mg četiri puta dnevno), inhibitor renalne tubularne sekrecije, inhibira bubrežni klirens glavnog metabolita levetiracetama, ali ne i samog levetiracetama. Unatoč tome, koncentracija tog metabolita ostaje niska.

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

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Oralni kontraceptivi i druge farmakokinetičke interakcije
Levetiracetam u dozi od 1000 mg dnevno nije imao utjecaja na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiola i levonorgestrela); endokrini parametri (luteinizirajući hormon i progesteron) ostali su nepromijenjeni. Levetiracetam u dozi od 2000 mg dnevno nije utjecao na farmakokinetiku digoksina i varfarina; protrombinsko vrijeme ostalo je nepromijenjeno. Istovremena primjena s digoksinom, oralnim kontraceptivima i varfarinom nije utjecala na farmakokinetiku levetiracetama.

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

Hrana i alkohol
Hrana ne utječe na opseg apsorpcije levetiracetama, ali blago smanjuje brzinu apsorpcije.

Nisu dostupni podaci o interakciji levetiracetama s alkoholom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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

Trudnoća
Velika količina podataka nakon stavljanja lijeka u promet o trudnicama koje su bile izložene monoterapiji levetiracetamom (više od njih 1800 od kojih su više od 1500 bile izložene levetiracetamu tijekom prvog trimestra trudnoće) ne ukazuje na povećanje rizika od razvoja velikih kongenitalnih malformacija. Dostupni su ograničeni podaci o neurološkom razvoju djece izložene monoterapiji levetiracetamom *in utero*. Podaci iz dvaju opservacijskih ispitivanja temeljenih na analizi podataka iz registara, uglavnom preuzetih iz istog skupa podataka iz nordijskih zemalja, a koja su obuhvatila više od 1000 djece rođene od majki oboljelih od epilepsije i prenatalno izložene monoterapiji levetiracetamom, ne ukazuju na povećanje rizika od autističkog spektra poremećaja ili intelektualnih teškoća u usporedbi s djecom rođenom od majki oboljelih od epilepsije koja nisu bila izložena antiepileptičkom lijeku *in utero*. Srednje vrijeme praćenja djece iz skupine izložene levetiracetamu bilo je kraće nego za djecu iz skupine koja nije bila izložena nijednom antiepileptičkom lijeku (npr. 4,4 godine u odnosu na 6,8 godina u jednom od ispitivanja). Levetiracetam se može koristiti u trudnoći ako se nakon pažljive procjene smatra da je to klinički neophodno. U takvom slučaju se preporučuje najniža učinkovita doza.
Fiziološke promjene za vrijeme trudnoće mogu utjecati na koncentraciju levetiracetama. Tijekom trudnoće su primijećena sniženja koncentracija levetiracetama u plazmi. To smanjenje koncentracije bilo je više izraženo tijekom trećeg trimestra (do 60% u odnosu na početnu koncentraciju prije trudnoće). Mora se omogućiti prikladno kliničko vođenje trudnica koje uzimaju levetiracetam.

Dojenje
Levetiracetam se izlučuje u majčino mlijeko, stoga se ne preporučuje dojiti za vrijeme trajanja terapije. No, ako je liječenje levetiracetamom nužno tijekom dojenja, treba odvagnuti omjer rizika i koristi uzimajući u obzir i važnost dojenja.

Plodnost

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Levetiracetam malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Uslijed mogućih razlika u osjetljivosti pojedinaca, u nekih bolesnika bi se mogla pojaviti somnolencija ili neki drugi simptom vezan za središnji živčani sustav, posebice na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Stoga se u tih bolesnika preporučuje oprez pri izvođenju radnji za koje je potrebna vještina, primjerice upravljanju vozilima ili strojevima. Bolesnicima se savjetuje da ne upravljaju vozilima i strojevima dok se ne utvrdi da lijek nema utjecaja na njihovu sposobnost za obavljanje tih aktivnosti.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće prijavljene nuspojave bile su nazofaringitis, somnolencija, glavobolja, umor i omaglica. Profil nuspojava opisan niže temelji se na analizi zbirnih placebom kontroliranih kliničkih istraživanja za sve ispitivane indikacije, u kojima je ukupno 3416 bolesnika liječeno levetiracetamom. Ti podaci dopunjeni su podacima iz odgovarajućih ispitivanja otvorenog produžetka o primjeni levetiracetama, kao i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet. Sigurnosni profil levetiracetama uglavnom je sličan u svim dobnim skupinama (odrasli i pedijatrijski bolesnici) i u svim odobrenim indikacijama epilepsije.

Tablični popis nuspojava
Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima (odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad starija od mjesec dana), zajedno s onima iz postmarketinškog praćenja razvrstane su u sljedećoj tablici prema organskim sustavima i učestalosti.

Nuspojave su prikazane u padajućem nizu s obzirom na ozbiljnost i njihova učestalost je definirana kako slijedi:
Vrlo često (≥1/10);
Često (≥1/100 i <1/10);
Manje često (≥1/1000 i <1/100);
Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000);
Vrlo rijetko (<1/10 000).

MedRA klasifikacija organskih sustava	**Kategorija učestalosti**				
	Vrlo često	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Vrlo rijetko**
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis			Infekcija	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, leukopenija	Neutropenija, pancitopenija, agranulocitoza	

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji imunološkog sustava				Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom)[(1)], preosjetljivost (uključujući angioedem i anafilaksiju)	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Anoreksija	Povećanje tjelesne mase, gubitak tjelesne mase	Hiponatrijemija	
Psihijatrijski poremećaji		Depresija, netrpeljivost / agresivnost, anksioznost, nesanica, nervoza / razdražljivost	Pokušaj suicida, suicidalne ideje, psihotični poremećaj, poremećaji ponašanja, halucinacije, ljutnja, konfuzno stanje, napadaj panike, labilnost afekta/promjene raspoloženja, agitacija	Počinjeno samoubojstvo, poremećaj osobnosti, poremećaj mišljenja, delirij	Opsesivno-kompulzivni poremećaj[(2)]
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija, glavobolja	Konvulzije, poremećaj ravnoteže, omaglica, letargija, tremor	Amnezija, smetnje pamćenja, poremećaj koordinacije / ataksija, parestezije, smetnje koncentracije	Koreoatetoza, diskinezija, hiperkinezija, poremećaji hoda, encefalopatija, pogoršanje napadaja, neuroleptični maligni sindrom[(3)]	
Poremećaji oka			Diplopija, zamućenje vida		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica			
Srčani poremećaji				Produljen QT interval na elektrokardiogramu	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Kašalj			

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji probavnog sustava		Bol u abdomenu, proljev, dispepsija, mučnina, povraćanje		Pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči			Abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije	Zatajenje jetre, hepatitis	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Akutno oštećenje bubrega	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Alopecija, ekcem, pruritus	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Mišićna slabost, mialgija	Rabdomioliza i povišena kreatin fosfokinaza u krvi[3]	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija/umor			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Ozljeda		

[1] Vidjeti „Opis izdvojenih nuspojava“.
[2] Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi razvoja opsesivno-kompulzivnih poremećaja (OKP-a) u bolesnika s OKP-om ili psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti.
[3] Prevalencija je značajno veća u japanskih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla.

Opis izdvojenih nuspojava

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

Rizik pojave anoreksije je veći kod istovremene primjene topiramata s levetiracetamom.
U nekoliko slučajeva alopecije, zabilježen je oporavak nakon prekida primjene levetiracetama.
U nekim slučajevima pancitopenije zabilježena je supresija koštane srži.

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Slučajevi encefalopatije su se općenito pojavile na početku liječenja (od nekoliko dana do nekoliko mjeseci) te su bile reverzibilne kada je liječenje prekinuto.

Pedijatrijska populacija
Ukupno 190 bolesnika u dobi od 1 mjeseca do manje od 4 godine liječeno je levetiracetamom u placebom kontroliranim ispitivanjima i ispitivanjima otvorenog produžetka. Šezdeset od tih bolesnika bilo je liječeno levetiracetamom u placebom kontroliranim ispitivanjima. Ukupno 645 bolesnika u dobi od 4 do 16 godina liječeno je levetiracetamom u placebom kontroliranim ispitivanjima i ispitivanjima otvorenog produžetka. 233 od tih bolesnika bilo je liječeno levetiracetamom u placebom kontroliranim ispitivanjima. U obje pedijatrijske dobne skupine, ti su podaci dopunjeni postmarketinškim iskustvom primjene levetiracetama.

Dodatno, 101 dojenče mlađe od 12 mjeseci bilo je izloženo lijeku u postmarketinškom ispitivanju sigurnosti primjene levetiracetama. Nisu utvrđeni novi problemi u vezi sa sigurnošću primjene levetiracetama u dojenčadi mlađe od 12 mjeseci s epilepsijom.

Profil nuspojava povezanih s primjenom levetiracetama općenito je sličan u svim dobnim skupinama i u svim odobrenim indikacijama epilepsije. Rezultati koji su se odnosili na sigurnost primjene levetiracetama u pedijatrijskih bolesnika u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bili su u skladu sa sigurnosnim profilom levetiracetama u odraslih, osim nuspojava povezanih s promjenama u ponašanju i psihijatrijskih nuspojava, koje su bile češće u djece nego u odraslih. U djece i adolescenata u dobi od 4 do 16 godina, povraćanje (vrlo često, 11,2%), agitacija (često, 3,4%), promjene raspoloženja (često, 2,1%), labilnost afekta (često, 1,7%), agresivnost (često, 8,2 %), poremećaj ponašanja (često, 5,6%), i letargija (često, 3,9%) bili su prijavljivani češće nego u drugim dobnim skupinama ili u odnosu na ukupni sigurnosni profil lijeka. U dojenčadi i djece u dobi od 1 mjeseca do manje od četiri godine, razdražljivost (vrlo često, 11,7%) i poremećaji koordinacije (često, 3,3%) bili su prijavljivani češće nego u drugim dobnim skupinama ili u odnosu na ukupni sigurnosni profil.

Dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano pedijatrijsko ispitivanje sigurnosti s neinferiornim dizajnom ocjenjivalo je kognitivne i neuropsihološke učinke levetiracetama u djece u dobi od 4 do 16 godina s parcijalnim napadajima. Zaključeno je da se levetiracetam u populaciji po protokolu nije razlikovao od placeba (nije bio manje vrijedan) s obzirom na promjene od početnih vrijednosti rezultata testiranja dobivenih ljestvicom *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite*. Rezultati ocjene funkcioniranja ponašanja i emocionalnog funkcioniranja uputili su na pogoršanje u smislu agresivnijeg ponašanja u skupini koja je uzimala levetiracetam, ocijenjenog validiranim instrumentom (CBCL - *Achenbach Child Behavior Checklist*) na standardiziran i sustavan način. No, u ispitanika koji su uzimali levetiracetam tijekom dugoročne, otvorene studije provedene praćenjem nije bilo, u prosjeku, pogoršanja bihevioralnog i emocionalnog funkcioniranja; osobito nije bilo pogoršanja pokazatelja agresivnog ponašanja u odnosu na početno stanje.

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

4.9. Predoziranje

Simptomi
Kod predoziranja levetiracetamom zabilježeni su: somnolencija, agitacija, agresivnost, smanjena razina svijesti, depresija disanja i koma.

Postupak kod predoziranja
Nakon akutnog predoziranja, želudac se može isprazniti ispiranjem ili izazivanjem povraćanja.

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Nema specifičnog antidota za levetiracetam. Liječenje predoziranja je simptomatsko i može uključivati hemodijalizu. Ekstrakcijska učinkovitost dijalizatora je 60% za levetiracetam i 74 % za njegov primarni metabolit.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

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

Mehanizam djelovanja
Mehanizam djelovanja levetiracetama nije u potpunosti razjašnjen. Pokusi *in vitro* i *in vivo* navode na zaključak da levetiracetam ne mijenja osnovne karakteristike stanice, kao niti normalnu neurotransmisiju.
Ispitivanja *in vitro* pokazuju da levetiracetam utječe na intraneuronsku razinu Ca^{2+} parcijalnom inhibicijom Ca^{2+} protoka N-tipa, te smanjivanjem otpuštanja Ca^{2+} iz intraneuronskih depoa. Pored toga, on djelomično poništava redukciju protoka kroz GABA i glicinske kanale, induciranu cinkom i β-karbolinima. Nadalje, u *in vitro* ispitivanjima je pokazano da se levetiracetam veže na specifično mjesto u moždanom tkivu glodavaca. To mjesto vezanja je protein 2A sinaptičkih vezikula, za koji se vjeruje da je uključen u fuziju vezikula i egzocitozu neurotransmitera. Levetiracetam i srodni analozi pokazuju stupnjeviti afinitet za vezanje na protein 2A sinaptičkih vezikula, što korelira s jačinom njihove antikonvulzivne zaštite u audiogenom modelu epilepsije u miševa. Ova zapažanja navode na zaključak da interakcija između levetiracetama i proteina 2A sinaptičkih vezikula vjerojatno pridonosi antiepileptičkom mehanizmu djelovanja lijeka.

Farmakodinamički učinci
Levetiracetam inducira zaštitu od epileptičkih napadaja na širokom spektru životinjskih modela parcijalnih i primarno generaliziranih napadaja, bez prokonvulzivnog učinka. Primarni metabolit je neaktivan.
Kod ljudi je djelovanje na parcijalna i generalizirana epileptička stanja (epileptiformno pražnjenje/fotoparoksiozmalni odgovor) potvrdilo širok spektar farmakološkog profila levetiracetama.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

U odraslih je djelotvornost levetiracetama dokazana u 3 dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja pri dozi od 1000 mg, 2000 mg, ili 3000 mg/dan, koja je davana u 2 podijeljene doze, uz trajanje liječenja do 18 tjedana. U zbirnoj analizi, postotak bolesnika koji su postigli 50%-tno ili veće smanjenje početne učestalosti parcijalnih napadaja po tjednu pri stabilnoj dozi (12/14 tjedana) iznosilo je 27,7%, 31,6% odnosno 41,3% u bolesnika koji su dobivali 1000, 2000, odnosno 3000 mg levetiracetama, te 12,6% u bolesnika koji su dobivali placebo.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 4 do 16 godina), djelotvornost levetiracetama je dokazana dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjem, koje je uključivalo 198 bolesnika koji su se liječili 14 tjedana. U tom ispitivanju bolesnici su dobivali fiksnu dozu levetiracetama od 60 mg/kg/dan (uz doziranje 2 puta dnevno).

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

44,6% bolesnika koji su liječeni levetiracetamom i 19,6% bolesnika koji su dobivali placebo imalo je 50%-tno ili veće smanjenje početne učestalosti parcijalnih napadaja po tjednu. S nastavkom dugotrajnog liječenja, 11,4% bolesnika nije imalo napadaje najmanje 6 mjeseci, a 7,2% bolesnika nije imalo napadaje najmanje godinu dana.

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

Monoterapija u liječenju parcijalnih napadaja sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje u bolesnika starijih od 16 godina s novodijagnosticiranom epilepsijom.

Djelotvornost monoterapije levetiracetamom je utvrđena u dvostruko slijepom ispitivanju paralelnih skupina, u kojem je uspoređivana neinferiornost u odnosu na karbamazepin s kontroliranim otpuštanjem (CR, *Controlled Release*) u 576 bolesnika u dobi od 16 godina ili starijih s novodijagnosticiranom ili nedavno dijagnosticiranom epilepsijom. Bolesnici su morali imati spontane parcijalne napadaje ili samo generalizirane toničko-kloničke napadaje. Nasumce su izabrani bolesnici kojima je davan karbamazepin CR 400 - 1200 mg/dan ili levetiracetam 1000 - 3000 mg/dan, a liječenje je trajalo do 121 tjedan, ovisno o kliničkom odgovoru.
Šestomjesečni period bez napadaja je postignut u 73,0% bolesnika koji su dobivali levetiracetam i 72,8% bolesnika koji su dobivali karbamazepin CR; prilagođena apsolutna razlika između dva liječenja je bila 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Više od polovine ispitanika 12 mjeseci nije imalo napadaje (56,6% ispitanika koji su dobivali levetiracetam i 58,5% koji su dobivali karbamazepin CR).

U jednom ispitivanju, koje je bilo odraz kliničke prakse, istodobna primjena drugih antiepileptika je mogla biti ukinuta kod ograničenog broja bolesnika koji su reagirali na dodatno liječenje levetiracetamom (36 od 69 odraslih bolesnika).

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

Djelotvornost levetiracetama je utvrđena u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 16 tjedana, provedenom na bolesnicima starijim od 12 godina koji su bolovali od idiopatske generalizirane epilepsije s miokloničkim napadajima kod različitih sindroma. Većina bolesnika imala je juvenilnu miokloničku epilepsiju.
U tom ispitivanju doza levetiracetama je bila 3000 mg/dan i davana je u 2 podijeljene doze. 58,3% bolesnika liječenih levetiracetamom i 23,3% bolesnika koji su dobivali placebo imalo je najmanje 50%-tno smanjenje tjedne učestalosti miokloničkih napadaja. Nastavkom kontinuiranog liječenja, 28,6% bolesnika nije imalo miokloničke napadaje najmanje 6 mjeseci, a 21,0% bolesnika nije imalo miokloničke napadaje najmanje 1 godinu.

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

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

Djelotvornost levetiracetama je utvrđena u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna, provedenom na odraslim, adolescentnima i ograničenom broju djece, koji su bolovali od idiopatske generalizirane epilepsije s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima (engl. PGTC) kod različitih sindroma (juvenilna mioklonička epilepsija, epilepsija s apsansima dječje i juvenilne dobi ili epilepsija s grand-mal napadajima pri buđenju). U ovom ispitivanju, doza levetiracetama je iznosila 3000 mg/dan za odrasle i adolescente, odnosno 60 mg/kg/dan za djecu, i bila je davana u 2 podijeljene doze.
72,2% bolesnika liječenih levetiracetamom i 45,2% bolesnika koji su dobivali placebo imalo je 50%-tno ili veće smanjenje tjedne učestalosti PGTC napadaja. Nastavkom kontinuiranog liječenja, 47,4% bolesnika nije imalo toničko-kloničke napadaje najmanje 6 mjeseci, a 31,5% bolesnika nije imalo toničko-kloničke napadaje najmanje godinu dana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Levetiracetam je lako topiva i permeabilna tvar. Farmakokinetički profil je linearan s malom intra- i interindividualnom varijabilnosti. Nema promjena klirensa nakon ponovljene primjene. Nema dokaza o značajnijoj varijabilnosti po spolu, rasi ili cirkadijalnom ritmu. Farmakokinetički profil u zdravih dobrovoljaca usporediv je s onim u bolesnika s epilepsijom.

Uslijed potpune i linearne apsorpcije, moguće je predvidjeti razinu u plazmi na temelju oralne doze levetiracetama izražene u mg/kg tjelesne mase. Stoga nema potrebe za praćenjem razine levetiracetama u plazmi.

Dokazana je značajna korelacija između koncentracije u slini i one u plazmi u odraslih i u djece (omjer koncentracija slina/plazma se kretao od 1 do 1,7 za farmaceutski oblik tablete, te nakon 4 sata od uzimanja lijeka u obliku oralne otopine).

Odrasli i adolescenti

Apsorpcija
Levetiracetam se brzo apsorbira nakon peroralne primjene. Oralna apsolutna bioraspoloživost je gotovo 100%.
Vršne plazmatske koncentracije (C_{max}) postižu se nakon 1,3 sata od doziranja. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon dvodnevnog režima doziranja dva puta na dan.
Vršne koncentracije (C_{max}) uglavnom su 31 µg/ml nakon jednokratne doze od 1000 mg i 43 µg/ml nakon ponovljene doze od 1000 mg dva puta na dan.
Stupanj apsorpcije ne ovisi o dozi, niti se mijenja u prisutnosti hrane.

Distribucija
Nema podataka o distribuciji ovog lijeka u tkivima u ljudi.
Levetiracetam, kao ni njegov primarni metabolit se ne vežu značajno na proteine plazme (<10 %).
Volumen distribucije levetiracetama je približno 0,5 do 0,7 l/kg, što je vrijednost približna ukupnom volumenu vode u tijelu.

Biotransformacija
Levetiracetam se u ljudi ne metabolizira u velikoj mjeri. Glavni metabolički put (24 % doze) je enzimska hidroliza acetamidne skupine. Stvaranje primarnog metabolita, ucb L057, nije posredovano izoformnim enzimima jetrenog citokroma P_{450}. Hidroliza acetamidne skupine odvija se u brojnim tkivima, uključujući krvne stanice. Metabolit ucb L057 je farmakološki inaktivan.

Također su identificirana dva manje zastupljena metabolita. Jedan nastaje hidroksilacijom

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

pirolidonskog prstena (1,6 % doze) a drugi otvaranjem pirolidonskog prstena (0,9 % doze).
Na druge neidentificirane metabolite otpada samo 0,6 % doze.

Nije dokazana enantiomerska interkonverzija *in vivo* za levetiracetam, kao ni za njegov primarni metabolit.

In vitro se pokazalo da levetiracetam i njegov primarni metabolit ne inhibiraju aktivnost glavnih izoformi jetrenog citokroma P_{450} u ljudi (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 1A2), glukuronil transferaze (UGT1A1 i UGTIA6) i epoksid hidroksilaze. Nadalje, levetiracetam ne utječe na *in vitro* glukuronidaciju valproatne kiseline.
U kulturama ljudskih hepatocita, levetiracetam je imao malen ili nikakav učinak na CYP1A2, SULT1E1 i UGT1A1. Levetiracetam je uzrokovao blagu indukciju CYP2B6 i CYP3A4. Podaci o *in vitro*, te *in vivo* interakciji s oralnim kontraceptivima, digoksinom i varfarinom ukazuju na to da se ne očekuje značajna indukcija enzima *in vivo*. Stoga, nisu vjerojatne interakcije levetiracetama s drugim tvarima, i obratno.

Eliminacija
Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 7±1 sati u odraslih, te ne varira ovisno o dozi, putu primjene ili ponovljenoj primjeni. Srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa iznosi 0,96 ml/min/kg.

Glavni put eliminacije levetiracetama je putem urina, na što otpada u prosjeku 95 % doze (približno 93 % doze izluči se unutar 48 sati). Na eliminaciju fecesom otpada svega 0,3 % doze.
Kumulativno izlučivanje levetiracetama i njegovog primarnog metabolita putem urina obuhvaća 66 %, odnosno 24 % doze unutar prvih 48 sati.
Bubrežni klirens levetiracetama i ucb L057 je 0,6 odnosno 4,2 ml/min/kg, što ukazuje na to da se levetiracetam izlučuje glomerularnom filtracijom, ali se nakon toga u tubulima dijelom reapsorbira, dok se primarni metabolit uz glomerularnu filtraciju dodatno izlučuje i aktivnom tubularnom sekrecijom. Eliminacija levetiracetama korelira s klirensom kreatinina.

Starije osobe
U starijih, poluvrijeme eliminacije je produljeno za približno 40 % (10 do 11 sati), što je povezano sa smanjenjem bubrežne funkcije u toj populaciji (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije bubrega
Prividni tjelesni klirens levetiracetama i njegovog primarnog metabolita korelira s klirensom kreatinina. Stoga se preporučuje prilagoditi dnevnu dozu održavanja levetiracetama u odnosu na klirens kreatinina u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

U anuričnih odraslih bolesnika u terminalnom stadiju bubrežne bolesti, poluvrijeme eliminacije je približno 25 sati tijekom razdoblja između dijaliza, odnosno 3,1 sat tijekom dijalize.
Frakcijsko uklanjanje levetiracetama iznosi 51 % tijekom uobičajene 4-satne dijalize.

Oštećenje funkcije jetre
U ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre klirens levetiracetama nije značajno promijenjen. U većine ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre klirens levetiracetama smanjen je za više od 50 % zbog istodobnog oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Djeca (4 do 12 godina)
Nakon primjene jednokratne oralne doze (20 mg/kg) u djece s epilepsijom (6 do 12 godina), poluvrijeme eliminacije levetiracetama iznosilo je 6,0 sati. Prividni klirens nakon usklađivanja s tjelesnom masom je bio oko 30 % viši nego u odraslih s epilepsijom.

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

Nakon primjene ponovljene oralne doze (20 do 60 mg/kg/dan) u djece s epilepsijom (4 do 12 godina), levetiracetam se brzo apsorbira. Vršne plazmatske koncentracije postignute su 0,5 do 1,0 sat nakon doziranja. Vršne koncentracije u plazmi i površina ispod krivulje povećavale su se linearno, proporcionalno s dozom. Poluvrijeme eliminacije je bilo približno 5 sati. Ukupan tjelesni klirens je bio 1,1 ml/min/kg.

Dojenčad i djeca (1 mjesec do 4. godine)
Nakon primjene jednokratne doze (20 mg/kg) 100 mg/ml oralne otopine u djece sa epilepsijom (1 mjesec do 4 godine), levetiracetam se brzo apsorbirao, i vršne koncentracije u plazmi su opažene približno 1 sat nakon doziranja. Farmakokinetički rezultati su ukazivali na to da je poluvrijeme eliminacije bilo kraće (5,3 h) nego u odraslih (7,2 h), te da je ukupan klirens bio brži (1,5 ml/min/kg) nego u odraslih (0,96 ml/min/kg).

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

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti.
Štetni učinci s mogućim značajem za kliničku primjenu, a koji nisu zapaženi u kliničkim ispitivanjima, ali su uočeni u štakora i u manjoj mjeri u miševa izloženih razinama sličnim razinama izloženosti u ljudi, te koji bi mogli imati značaj u kliničkoj upotrebi, bili su promjene na jetri, koje ukazuju na odgovor prilagodbe poput povećane težine i centrilobularne hipertrofije, masne infiltracije i povišenih plazmatskih vrijednosti jetrenih enzima.

Nisu opaženi učinci na plodnost i reproduktivnu sposobnost mužjaka ili ženki štakora pri dozama do 1800 mg/kg/dan (x 6 maksimalna preporučena doza za ljude izražena u mg/m^2 ili na temelju izloženosti) u roditeljskoj i F1 generaciji.

Provedena su dva ispitivanja embrio-fetalnog razvoja (*embryo-fetal development, EFD*) na štakorima s dozama od 400, 1200 i 3600 mg/kg/dan. Pri dozi od 3600 mg/kg/dan, samo je u jednom od dva ispitivanja embrio-fetalnog razvoja uočeno neznatno smanjenje fetalne mase povezano s marginalnim povećanjem koštanih promjena/manjih anomalija. Nije bilo utjecaja na embriomortalitet i nije bilo povećane pojave malformacija. NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level* - razina pri kojoj se ne uočavaju štetni učinci) je bila 3600 mg/kg/dan za gravidne ženke štakora (x 12 maksimalna preporučena doza za ljude izražena u mg/m^2) i 1200 mg/kg/dan za fetuse.

Provedena su četiri ispitivanja embrio-fetalnog razvoja na kunićima s dozama od 200, 600, 800, 1200 i 1800 mg/kg/dan. Razina doze od 1800 mg/kg/dan izazvala je značajnu toksičnost u majci i sniženje fetalne mase povezano s povećanom incidencijom fetusa s kardiovaskularnim/koštanim anomalijama. NOAEL je bila < 200 mg/kg/dan za gravidne ženke kunića i 200 mg/kg/dan za fetuse (jednako maksimalno preporučenoj dozi za ljude izraženoj u mg/m^2).
Ispitivanje peri- i postnatalnog razvoja provedeno je na štakorima s dozama levetiracetama od 70, 350 i 1800 mg/kg/dan. NOAEL je bila ≥ 1800 mg/kg/dan za F0 ženke te za preživljavanje, rast i razvoj F1 potomaka do prestanka dojenja (x 6 maksimalna preporučena doza za ljude izražena u mg/m^2).

Ispitivanja na tek okoćenim i mladim životinjama, provođena na štakorima i psima, pokazala su da

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

nije bilo neželjenih učinaka niti na jednoj od standardnih krajnjih točaka razvoja i sazrijevanja u dozama do 1800 mg/kg/dan (x 6-17 maksimalna preporučena doza za ljude izražena u mg/m^2).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra
kukuruzni škrob
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena
povidon
celuloza, mikrokristalična PH 102
talk
magnezijev stearat

Film-ovojnica
Lyvam 250 mg filmom obložene tablete
Opadry blue AMB 84F80803:
poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
makrogol 6000
talk
boja FDC blue No.2/indigo carmine aluminium lake (E132)

Lyvam 500 mg filmom obložene tablete
Opadry yellow AMB 84F82508:
poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
makrogol 6000
talk
željezov oksid, žuti (E172)

Lyvam 750 mg filmom obložene tablete
Opadry pink AMB 84F84674:
poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
makrogol 6000
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
boja Sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

Lyvam 1000 mg filmom obložene tablete
Opadry white AMB 84F58775:
poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
makrogol 6000
talk

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Lyvam 250 mg filmom obložene tablete
60 (6x10) filmom obloženih tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

Lyvam 500 mg filmom obložene tablete
60 (6x10) filmom obloženih tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

Lyvam 750 mg filmom obložene tablete
60 (6x10) filmom obloženih tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

Lyvam 1000 mg filmom obložene tablete
60 (6x10) filmom obloženih tableta u PVC/Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.
Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 63 11 920
Fax: +385 1 63 11 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

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

Lyvam 250 mg filmom obložene tablete: HR-H-653401273
Lyvam 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-182178850
Lyvam 750 mg filmom obložene tablete: HR-H-502777166
Lyvam 1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-732973736

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. ožujka 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04. srpanj 2018.

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. listopada 2026.

HALMED
22 - 10 - 2026
ODOBRENO