

Laurak® Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Neuraxpharm Switzerland AG

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Levetiracetamum.

Hilfsstoffe

Laurak 250 mg Granulat: Isomaltum (E 953) (725 mg), Aromatica (cum Saccharum (1,2 mg)), Ammonii glycyrrhizas, Acesulfamum kalicum.

Laurak 500 mg Granulat: Isomaltum (E 953) (1450 mg), Aromatica (cum Saccharum (2,4 mg)), Ammonii glycyrrhizas, Acesulfamum kalicum.

Laurak 750 mg Granulat: Isomaltum (E 953) (2175 mg), Aromatica (cum Saccharum (3,6 mg)), Ammonii glycyrrhizas, Acesulfamum kalicum.

Laurak 1'000 mg Granulat: Isomaltum (E 953) (2900 mg), Aromatica (cum Saccharum (4,8 mg)), Ammonii glycyrrhizas, Acesulfamum kalicum.

Laurak 1'500 mg Granulat: Isomaltum (E 953) (4350 mg), Aromatica (cum Saccharum (7,2 mg)), Ammonii glycyrrhizas, Acesulfamum kalicum.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zu 250, 500, 750, 1'000 oder 1'500 mg Levetiracetam.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Laurak ist indiziert zur Monotherapie bei der Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit Epilepsie.

Laurak ist indiziert zur Zusatzbehandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.

Laurak ist indiziert zur Zusatzbehandlung von myoklonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.

Laurak ist indiziert zur Zusatzbehandlung von primären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

Dosierung/Anwendung

Das Granulat muss in einem Glas Wasser aufgelöst werden. Mit einem Löffel umrühren bis eine klare Lösung entsteht. Die erhaltene Lösung muss nach der Auflösung sofort eingenommen werden.

Die Tagesdosis wird auf zwei gleich grosse Einzeldosen verteilt. Laurak kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nach der oralen Einnahme kann der bittere Geschmack von Levetiracetam wahrgenommen werden.

Galenische Form	Dosisstärke	Empfohlene Altersgrenze
Laurak Granulat	250 mg	Erwachsene und Kinder ab 4 Jahren
Laurak Granulat	500 mg	Erwachsene und Kinder ab 10 Jahren
Laurak Granulat	750 mg	Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren
Laurak Granulat	1'000 mg	
Laurak Granulat	1'500 mg	

Die verfügbaren Dosisstärken sind nicht geeignet für die Initialbehandlung von Kindern, die weniger als 25 kg wiegen oder für die Verabreichung von Dosierungen unter 250 mg. In all diesen Fällen sollte eine Levetiracetam Lösung (unter anderem Handelsnamen verfügbar) zum Einnehmen verwendet werden.

Fokale Anfälle

Die empfohlene Dosierung für Monotherapie (ab 16 Jahren) und Zusatztherapie ist die gleiche, wie im Folgenden beschrieben:

Alle Indikationen

Erwachsene (≥18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 40 kg

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg.

Die therapeutische Dosis beträgt 1'000 mg/Tag (500 mg zweimal täglich). Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden. Eine niedrigere Anfangsdosis von 250 mg zweimal täglich kann gegeben werden nach ärztlicher Einschätzung (Anfallsreduktion versus mögliche Nebenwirkungen). Nach zwei Wochen kann auf 500 mg zweimal täglich erhöht werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1'500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 250 mg oder 500 mg alle 2–4 Wochen vorgenommen werden.

Jugendliche (12 bis 17 Jahre) unter 40 kg

Der Arzt sollte je nach Gewicht, Alter und Dosis die am besten geeignete Darreichungsform, Aufmachung und Stärke verschreiben. Siehe «Spezielle Dosierungsanweisungen» für Dosierungseinstellungen in Abhängigkeit vom Gewicht.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern bis 20 kg sollte die Behandlung mit Levetiracetam 100 mg/ml Lösung (unter anderem Handelsnamen verfügbar) begonnen werden.

Kinder von 4 bis 11 Jahren und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) unter 40 kg

Bei Kindern beträgt die initiale therapeutische Dosierung 10 mg/kg Körpergewicht zweimal pro Tag.

Je nach klinischer Besserung und Verträglichkeit kann die Dosierung alle 2 Wochen um zweimal täglich 10 mg/kg angehoben werden, bis 30 mg/kg zweimal pro Tag. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von 10 mg/kg zweimal pro Tag alle 2–4 Wochen vorgenommen werden. Die niedrigste wirksame Dosis sollte angewendet werden. Kinder und Jugendliche >40 kg werden mit derselben Dosis behandelt wie Erwachsene.

Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche

Gewicht	Initialdosis: 10 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 30 mg/kg zweimal täglich
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) zweimal täglich	300 mg (3 ml) zweimal täglich
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) zweimal täglich	450 mg (4,5 ml) zweimal täglich
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) zweimal täglich	600 mg (6 ml) zweimal täglich
25 kg	250 mg zweimal täglich	750 mg zweimal täglich
Über 40 kg ⁽²⁾	500 mg zweimal täglich	1500 mg zweimal täglich

⁽¹⁾ Bei Kindern bis 20 kg sollte die Behandlung vorzugsweise mit Levetiracetam 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (unter anderem Handelsnamen verfügbar) begonnen werden.

⁽²⁾ Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 40 kg entspricht der bei Erwachsenen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten wird eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance empfohlen (siehe «Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion»).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Tagesdosis (Erhaltungsdosis) von Laurak muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Bei der Anwendung der untenstehenden Tabelle ist es notwendig, die Kreatinin-Clearance des Patienten (CLcr) in ml/min zu schätzen. Die CLcr in ml/min kann durch die Bestimmung des Serumkreatininwertes (mg/dl) mit folgender Formel geschätzt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = [140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)} : [72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}] (\times 0,85 \text{ für Frauen})$$

Anschliessend wird die CLcr wie folgt für die Körperoberfläche (KOF) angepasst:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \text{CLcr (ml/min)} : \text{KOF Patient (m}^2\text{)} \times 1,73$$

Dosisanpassung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 16 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mehr als 50 kg wiegen:

Nierenfunktion	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Erhaltungsdosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	>80	500-1'500 mg zweimal täglich
Leicht eingeschränkt	50-79	500-1'000 mg zweimal täglich
Mässig eingeschränkt	30-49	250-750 mg zweimal täglich
Stark eingeschränkt	<30	250-500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten*	-	500-1'000 mg einmal täglich**

* Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Anfangsdosis von 750 mg empfohlen.

** Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250-500 mg empfohlen.

Obwohl die Studie nur an erwachsenen Patienten mit Niereninsuffizienz durchgeführt worden ist, soll die Dosis von Levetiracetam auch bei Kindern und Jugendlichen mit Niereninsuffizienz gemäss der Nierenfunktion angepasst werden.

Die CLcr in ml/min/1,73 m² kann für Jugendliche und Kinder auf Basis des Serum-Kreatinins (mg/dl) nach folgender Formel (Schwartz-Formel) bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \text{Grösse (cm)} \times \text{ks} : \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}$$

ks = 0,55 für Kinder unter 13 Jahren und weibliche Jugendliche; ks = 0,7 für männliche Jugendliche.

Dosisanpassung bei Kindern und jugendlichen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die weniger als 50 kg wiegen:

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht		
Normal	>80	10 bis 30 mg/kg (0,10 bis 0,30 ml/kg) zweimal täglich
Leicht	50-79	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) zweimal täglich
Mässig	30-49	5 bis 15 mg/kg (0,05 bis 0,15 ml/kg) zweimal täglich
Schwer	<30	5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten	-	5 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) einmal täglich

⁽¹⁾ Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 15 mg/kg (0,15 ml/kg) empfohlen.

⁽²⁾ Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leicht bis mässig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen.

Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 60 ml/min/1,73 m² beträgt.

Absetzen der Medikation

Falls Laurak abgesetzt werden muss, sollte dies in Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis ausschleichend erfolgen.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. verwandten Substanzen oder einem der Hilfsstoffe.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Kinder und Jugendliche

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokriner Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern unbekannt.

Anfallshäufung

Ein Anstieg der Anfallshäufigkeit um mehr als 25% wurde bei 14% der mit Levetiracetam behandelten erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit fokalen Anfällen berichtet, während es von 26% bzw. 21% der mit Placebo behandelten erwachsenen bzw. pädiatrischen Patienten berichtet wurde.

Absencen

Bei Anwendung von Levetiracetam zur Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit idiopathisch generalisierter Epilepsie wurde keine Wirksamkeit im Sinne einer Senkung der Häufigkeit von Absencen festgestellt.

Blutbild

In Zusammenhang mit der Einnahme von Levetiracetam wurden Fälle von verminderten Blutzellzahlen beschrieben (Neutropenie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie), in der Regel zu Beginn der Behandlung. Ein komplettes Blutbild wird bei Patienten mit erheblicher Schwäche, Pyrexie, wiederkehrende Infektionen oder Koagulationsstörungen empfohlen (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Suizid

Es liegen Berichte von Suiziden, Suizidversuchen und suizidalen Gedanken bei mit Levetiracetam behandelten Patienten (Erwachsene und Kinder) vor.

Die Patienten und ihre Angehörigen bzw. Bezugspersonen sollten deshalb insbesondere auch vor Therapiebeginn in einem ausführlichen Gespräch darüber informiert werden, dass sie bei Verschlechterung der Stimmung und/oder bei sozialem Rückzug und/oder dem Auftreten von depressiven Symptomen und/oder gereiztem bis feindseligem Verhalten bzw. auch anderen Veränderungen des Verhaltens bzw. der Persönlichkeit, insbesondere aber bei der Äusserung von suizidalen Gedanken, sofort einen Arzt oder eine Ärztin kontaktieren sollten. Es muss bedacht werden, dass Suizidalität sich auch in manchen Fällen nur durch Verhaltensänderungen ankündigen kann. Vor Therapiebeginn sollte geklärt werden, ob einer der wissenschaftlich nachgewiesenen Risikofaktoren für Suizidalität, z.B. psychiatrische Erkrankungen, Suizidalität in der Vorgeschichte, vorliegen, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss gerade auch unter diesen Aspekten sehr sorgfältig abgewogen werden.

Psychiatrische Reaktionen und Verhaltensstörungen

Levetiracetam kann Verhaltensänderungen (z.B. Aggression, Agitation, Wut, Ängstlichkeit, Apathie, Depression, Feindseligkeit und Reizbarkeit) und psychotische Symptome verursachen. Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollten auf psychiatrische Zeichen und Symptome überwacht werden, die auf eine wesentliche Stimmungsänderung und/oder Persönlichkeitsveränderungen hindeuten. Wenn solches Verhalten bemerkt wird, sollte eine Anpassung oder ein schrittweises Absetzen der Behandlung mit Levetiracetam erfolgen.

Verschlimmerung des Anfalls

Eine paradoxe Reaktion einer Verschlimmerung der Anfälle kann vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Erhöhung der Dosis beobachtet werden.

Bei Epilepsiepatienten, die Mutationen im Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 8 (SCN8A) -Gen aufweisen, das für die Poren-bildende alpha-8-Untereinheit des spannungsaktivierten Natriumkanals Na_v1.6 kodiert, wurde unter einer antikonvulsiven Therapie mit Levetiracetam über eine Verschlimmerung der Anfälle oder eine mangelnde antikonvulsive Wirksamkeit berichtet.

Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm

Seit der Markteinführung wurden seltene Fälle von Verlängerung des EKG-QT-Intervalls beobachtet. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit QTc-Intervall Verlängerung, bei Patienten, die mit Medikamenten behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanter vorbestehender Herzerkrankung oder Elektrolytstörungen.

Schwere Hautreaktionen

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen, einschliesslich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei mit Levetiracetam behandelten Patienten (Erwachsene und Kinder) berichtet. Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten (im Median lag der Beginn bei 14 bis 17 Tagen).

Allerdings traten solche Fälle auch noch nach 4-monatiger Einnahme und später auf.

Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und insbesondere zu Beginn der Behandlung engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen oder Symptome von SJS oder TEN auftreten (z.B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Levetiracetam beendet werden, es sei denn, der Hautausschlag ist eindeutig nicht arzneimittelassoziiert. Der Verlauf von SJS und TEN wird massgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d.h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose. Nach Auftreten von SJS oder TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Levetiracetam darf der Patient nicht erneut mit Levetiracetam behandelt werden.

Hypersensitivitätsreaktionen mit systemischer Implikation

Generalisierte Exantheme können auch im Rahmen eines Überempfindlichkeitssyndroms in Kombination mit irgendeinem der folgenden systemischen Symptome wie Fieber, Lymphadenopathie, Leukozytose, Eosinophilie, atypischen Lymphozyten, anormalen Leber-, Nierenwerten oder mit anderen Symptomen, die auf eine systemische Implikation hinweisen (siehe «Unerwünschte Wirkungen - DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms»), auftreten. Dieses Syndrom variiert hinsichtlich seines klinischen Schweregrades beträchtlich, mit zum Teil letalem Verlauf. Es ist wichtig zu beachten, dass die systemischen Anzeichen einer Überempfindlichkeit (wie z.B. Fieber und Lymphadenopathie) bereits manifest sein können, auch wenn keine Hautveränderungen sichtbar sind.

Grundsätzlich sollte Levetiracetam sofort abgesetzt werden, wenn Symptome auftreten, die auf eine Hypersensitivitätsreaktion hinweisen.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Interaktionen

In-vitro wurde gezeigt, dass Levetiracetam und sein Hauptmetabolit weder die Aktivitäten der wichtigsten Cytochrom-P450-Isoformen beim Menschen (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch der Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder der Epoxidhydroxylase hemmt. Levetiracetam beeinflusst auch die *In-vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure nicht und hatte in humanen Hepatozytenkulturen einen geringen oder keinen Effekt auf die Ethinylestradiolkonjugation.

Levetiracetam verursachte in hohen Konzentrationen (680 µg/ml) eine milde Induktion von CYP2B6 und CYP3A4; bei C_{max}-Konzentrationen jedoch, wie sie bei wiederholter Dosierung mit zweimal täglich 1500 mg auftreten, wurden diese Effekte nicht als klinisch relevant beurteilt.

Eine Interaktion von Levetiracetam mit anderen Substanzen ist aufgrund von Enzyminhibition oder -induktion sehr unwahrscheinlich.

Probenecid vermindert die renale Clearance des Hauptmetaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Die Konzentration des Hauptmetaboliten bleibt jedoch niedrig. Vermutlich verringern auch andere Substanzen, die durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, die renale Clearance dieses Metaboliten. Die Wirkung von Levetiracetam auf Probenecid wurde nicht untersucht, und der Einfluss von Levetiracetam auf andere aktiv sezernierte Arzneimittel wie z.B. NSAR, Sulfonamide und Methotrexat ist unbekannt.

Bei gleichzeitiger Gabe von anderen Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Primidon und Gabapentin) verändern sich die pharmakokinetischen Parameter von Levetiracetam nicht und umgekehrt beeinflusst auch Levetiracetam die Serumkonzentrationen dieser Antiepileptika nicht.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 – 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatztherapie mit Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusst. Ähnliche Ergebnisse wurden für Topiramat und Lamotrigin beobachtet. Jedoch erhöhten enzyminduzierende Antiepileptika (z.B. Carbamazepin) die Levetiracetam-Clearance um 22% und verkürzten die Halbwertszeit von Levetiracetam um 22%. Dieser Befund wurde jedoch nicht als klinisch relevant beurteilt und eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Pharmakokinetische Studien zeigen keine Wechselwirkungen mit Digoxin, oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) und Warfarin. Endokrine Parameter (LH und Progesteron) sowie die Prothrombinzeit werden nicht verändert.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

Schwangerschaft/Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten von einem Spezialisten beraten werden. Für die Dauer der Behandlung wird eine sichere Methode der Empfängnisverhütung empfohlen. Wenn eine Frau plant schwanger zu werden, ist die Behandlung mit Levetiracetam zu überdenken. Wie bei anderen Antiepileptika auch, ist ein plötzlicher Abbruch der Einnahme von Levetiracetam zu vermeiden, da dies zu Entzugsanfällen oder Status epilepticus führen kann, die schwerwiegende Konsequenzen für die Frau und das ungeborene Kind haben können. Soweit möglich ist eine Monotherapie zu bevorzugen, da die Therapie mit mehreren Antiepileptika je nach Kombination mit einem höheren Risiko für kongenitale Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen (Autismus-Spektrum-Störungen und geistige Behinderung) verknüpft sein könnte als die Monotherapie.

Schwangerschaft

Ein hoher Anteil der Post-Marketing-Daten zu schwangeren Frauen, die eine Monotherapie mit Levetiracetam erhalten haben (mehr als 1'800, von welchen die Einnahme in 1'500 Fällen im ersten Schwangerschaftstrimester erfolgte), deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere kongenitale Fehlbildungen hin. Aktuelle epidemiologische Studien mit über 1000 Kindern, welche *in utero* einer Monotherapie mit Levetiracetam ausgesetzt waren, weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für Störungen oder Verzögerungen in der neurologischen Entwicklung hin.

Levetiracetam kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn es nach sorgfältiger Bewertung als klinisch notwendig erachtet wird. In diesem Fall wird die niedrigste wirksame Dosis empfohlen.

Wie auch mit anderen antiepileptischen Arzneimitteln beobachtet, können physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft die Levetiracetam-Plasma-Konzentration beeinflussen.

Eine Abnahme der Levetiracetam-Plasma-Konzentration wurde während der Schwangerschaft beobachtet.

Diese Abnahme ist deutlich ausgeprägter im dritten Trimenon (bis zu 60% der Anfangskonzentration vor Schwangerschaftsbeginn).

Bei schwangeren Frauen, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollte eine geeignete klinische Überwachung gewährleistet sein.

Stillzeit

Levetiracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird das Stillen nicht empfohlen. Sollte jedoch eine Behandlung mit Levetiracetam während der Stillzeit erforderlich sein, müssen Nutzen und Risiko einer Behandlung, unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stillens für den Säugling, gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten vor. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Mass an Geschicklichkeit erfordern, wie z.B. beim Führen eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten.

Unerwünschte Wirkungen

Der behandelnde Arzt sollte berücksichtigen, dass die folgenden Daten aus Studien stammen, in denen Levetiracetam mit anderen Antiepileptika kombiniert wurde. Es war daher nicht in allen Fällen möglich, die beobachteten unerwünschten Ereignisse einem bestimmten Arzneimittel zuzuordnen.

Die anhand der Studien gesammelten Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit der oralen Darreichungsformen von Levetiracetam bei fokalen Anfällen ergaben, dass bei 46,4% der erwachsenen Patienten der Levetiracetam-Gruppe und bei 42,2% der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten; 2,4% bzw. 2,0% der Patienten der Levetiracetam- bzw. Placebo-Gruppe erlitten schwerwiegende unerwünschte Wirkungen.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei erwachsenen Patienten waren Somnolenz, Asthenie und Benommenheit.

Bei der zusammenfassenden Analyse der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit konnte keine eindeutige Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung festgestellt werden. Die Inzidenz und der Schweregrad der zentralnervösen unerwünschten Wirkungen nahmen jedoch im Laufe der Zeit ab.

Unter Monotherapie trat bei 49,8% der Patienten mindestens eine Nebenwirkung auf. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Müdigkeit und Somnolenz.

Ausserdem wurden psychopathologische Symptome berichtet wie Agitiertheit, Depersonalisierung, Bewegungsunruhe (Hyperkinesie), Persönlichkeitsstörungen. Solche verhaltensbezogenen und psychopathologischen Ereignisse traten häufiger bei Kindern auf als bei Erwachsenen (38,6% versus 18,6%).

Eine Studie bei Erwachsenen und Jugendlichen mit myoklonischen Anfällen (12 bis 65 Jahre) zeigte, dass bei 33,3% der Patienten der Levetiracetam-Gruppe und bei 30,0% der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten, die als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurden. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Kopfschmerzen und Somnolenz. Die Inzidenz der unerwünschten Wirkungen bei Patienten mit myoklonischen Anfällen war niedriger als die bei Patienten mit fokalen Anfällen (33,3% gegenüber 46,4%).

Eine Studie bei Erwachsenen und Kindern (4 bis 65 Jahre mit idiopathischer generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zeigte, dass 39,2% der Patienten der mit Levetiracetam behandelten Gruppe und 29,8% der mit Placebo behandelten Gruppe unerwünschte Wirkungen hatten, die mit der Behandlung in Verbindung gebracht wurden. Die häufigste unerwünschte Wirkung war Müdigkeit.

Kinder und Jugendliche

Eine Studie bei Kindern (4 bis 16 Jahre) zeigte, dass bei 55,4% der pädiatrischen Patienten der Levetiracetam-Gruppe und bei 40,2% der Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Wirkungen auftraten; 0% bzw. 1,0% der pädiatrischen Patienten der Levetiracetam- bzw. Placebo-Gruppe erlitten schwerwiegende unerwünschte Wirkungen.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in der pädiatrischen Population waren Somnolenz, Feindseligkeit, Nervosität, emotionale Labilität, Ruhelosigkeit,

Asthenie, Anorexie und Kopfschmerzen.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten pädiatrischen Sicherheitsstudie, die auf «Nicht-Unterlegenheit» prüfte, wurde bestimmt, welche kognitiven und neuropsychologischen Effekte Levetiracetam auf Kinder im Alter von 4 bis 16 Jahren, die an fokalen Anfällen leiden, hat. Levetiracetam war im Vergleich zu Placebo gleichwertig in Bezug auf die Differenz zu den Ausgangswerten des «Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite Score» in der «Per-Protocol» Patientenpopulation. Die Ergebnisse, die sich auf das Verhalten und die Gefühlslage bezogen, deuten darauf hin, dass sich aggressives Verhalten bei den mit Levetiracetam behandelten Patienten verschlechterte. Dieses Ergebnis wurde unter standardisierten Bedingungen und unter Verwendung einer validierten Messskala ermittelt (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Allerdings zeigten Studienteilnehmer, die Levetiracetam während der offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie einnahmen, im Durchschnitt keine Verschlechterung des Verhaltens und der Gefühlslage; insbesondere waren die Ergebnisse für aggressives Verhalten nicht schlechter als die Ausgangswerte.

Unerwünschte Wirkungen aus klinischen Studien (Erwachsene, Jugendliche und Kinder) und aus den Erfahrungen nach der Zulassung sind nach MedDRA-Systemorganklassen und nach Häufigkeit gemäss folgender Konvention geordnet: sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1'000$ bis $< 1/100$; selten: $\geq 1/10'000$ bis $< 1/1'000$; sehr selten: $< 1/10'000$, inklusive Einzelfälle.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Nasopharyngitis.

Selten: Infektion.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie.

Herzerkrankungen

Selten: QT-Zeit Verlängerung (EKG).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie.

Gelegentlich: Gewichtszunahme.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Feindseligkeit, Aggression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Reizbarkeit.

Gelegentlich: emotionale Labilität/Stimmungsschwankung, Agitation.

Selten: Persönlichkeitsveränderungen, anormales Denken.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz, Kopfschmerzen.

Häufig: Konvulsion, Benommenheit, Tremor, Gleichgewichtsstörungen.

Gelegentlich: Amnesie, Koordinationsstörungen/Ataxie, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses.

Selten: Hyperkinesie.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Diplopie, verschwommenes Sehen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Schwindel.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Hautausschlag.

Gelegentlich: Ekzem, Juckreiz.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Myalgie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Müdigkeit.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Verletzungen.

Unerwünschte Wirkungen nach Markteinführung

Die Daten aus Erfahrungen nach der Zulassung reichen nicht aus, um eine Schätzung über die Inzidenz in der behandelten Population abzugeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Panzytopenie (in einigen Fällen wurde eine Knochenmarkssuppression festgestellt), Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS], siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»); anaphylaktische Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gewichtsverlust, Hyponatriämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Anormales Verhalten, Wut, Panikattacke, Ängstlichkeit, Verwirrungszustand, Halluzination, psychotische Störungen, suizidale Gedanken, Suizidversuch, Suizid, Delirium, Zwangsstörung¹.

Erkrankungen des Nervensystems

Choreoathetose, Dyskinesie, Parästhesie, Lethargie, Gehstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Enzephalopathie¹, Verschlimmerung der Anfälle, Enzephalopathie².

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Leberversagen, Hepatitis, anormale Leberfunktionstests.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Akute Nierenschädigung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), Erythema multiforme und Alopezie (in mehreren Fällen von Alopezie wurde nach dem Absetzen von Levetiracetam eine Besserung beobachtet), Angioödem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut³.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

¹ Im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung (Post-Marketing Surveillance) wurden seltene Fälle der Entwicklung von Zwangsstörungen bei Patienten mit Zwangsstörungen oder anderen psychiatrischen Störungen in der Vorgeschichte beobachtet.

² Fälle einer Enzephalopathie traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung (wenige Tage bis zu einigen Monaten) auf und waren nach dem Absetzen der Behandlung reversibel.

³ Rhabdomyolyse und erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut treten bei japanischen Patienten im Vergleich zu nicht-japanischen Patienten signifikant häufiger auf.

Es gibt auch Hinweise auf eine mögliche Prädisposition der japanischen Bevölkerung für ein neuroleptisches malignes Syndrom (NMS).

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Bei Überdosierung von Levetiracetam wurden Fälle von Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, Bewusstseinsstrübung, Atemdepression und Koma beobachtet.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschliessen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60%, für den Metaboliten 74%.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

N03AX14

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat, das S-Enantiomer des α -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidin-acetamids, und ist chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

Wirkungsmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden, scheint sich aber von den Wirkmechanismen der bekannten antiepileptischen Arzneimittel zu unterscheiden. *In-vitro* und *In-vivo*-Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

In-vitro-Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen Ca^{2+} -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca^{2+} -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von Ca^{2+} aus intraneuronalen Speichern vermindert wird.

Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und β -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in *In-vitro*-Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist.

Levetiracetam und Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus der Substanz beizutragen scheint.

Pharmakodynamik

Levetiracetam ist in den klassischen Screening-Modellen für Antikonvulsiva nicht aktiv. Levetiracetam gewährt aber in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen starken Anfallsschutz, verbunden mit einem ungewöhnlich hohen Sicherheitsabstand zwischen therapeutischen Dosen und den Dosen, bei denen Nebenwirkungen ausgelöst werden können.

Klinische Wirksamkeit

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie

Die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von Levetiracetam wurde bei über 3'000 Patienten und Probanden untersucht. Der grundlegende Nachweis der Wirksamkeit wurde durch drei randomisierte, placebokontrollierte Studien mit insgesamt 904 erwachsenen Patienten erbracht. Die Studienteilnehmer waren Patienten mit refraktärer Epilepsie, bei denen Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung auftraten, obwohl sie auf ein stabiles Dosisschema mit maximal zwei Standard-Antiepileptika eingestellt waren. In diesem Patientenkollektiv wurde ein klinisch relevanter Nutzen von Levetiracetam nachgewiesen. Levetiracetam als Zusatzbehandlung in Tagesdosen von 1'000 bis 3'000 mg konnte die Anfallshäufigkeit bei Patienten mit refraktärer partieller Epilepsie im Vergleich zu Placebo signifikant verringern. Die Verringerung der Anfallshäufigkeit betrug zwischen 17% und 40% gegenüber dem Ausgangswert, verglichen mit 6%–7% bei Placebo. Die Ansprechrate in der aktiven Gruppe lag zwischen 22% und 42% (Placebo: 10%-16%).

Bei Kindern und Jugendlichen (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen untersucht. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzelgaben).

Bei 44,6% der mit Levetiracetam und bei 19,6% der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der fokalen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50% oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4% der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2% für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte juvenile myoklonische Epilepsie. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3'000 mg/Tag, die auf zwei Einzelgaben aufgeteilt wurde. Bei 58,3% der mit Levetiracetam und bei 23,3% der mit Placebo behandelten Patienten reduzierten sich die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50%. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6% der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0% der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

Zusatzbehandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht, welche erwachsene Patienten,

Jugendliche und eine limitierte Anzahl Kinder einschloss, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTK-)Anfällen (juvenile myoklonische Epilepsie, juvenile Absencen-Epilepsie, kindliche Absencen-Epilepsie oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal-Anfällen) litten.

In dieser Studie wurden Erwachsene und Jugendliche mit 3'000 mg/Tag und Kinder mit 60 mg/kg/Tag behandelt. Das Arzneimittel wurde aufgeteilt auf zwei gleich grosse tägliche Gaben, verabreicht. Bei 72,2% der mit Levetiracetam behandelten Patienten und bei 45,2% der mit Placebo behandelten Patienten zeigte sich eine 50%ige oder höhere Reduktion der PGTK-Anfälle pro Woche. Mit einer weitergeführten Langzeitbehandlung waren 47,4% der Patienten für mindestens sechs Monate und 31,5% für mindestens ein Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

Monotherapie fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit Epilepsie

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem (controlled release, CR) Carbamazepin in einem doppelblinden Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen.

Die Patienten mussten entweder nichtprovozierte fokale Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400–1'200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1'000–3'000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen. Bei 73,0% der mit Levetiracetam und bei 72,8% der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde eine Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2% (95%-KI: -7,8 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb 12 Monate lang anfallsfrei (56,6% der mit Levetiracetam bzw. 58,5% der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

Konversion zur Monotherapie

Bei 36 von 69 erwachsenen Patienten (52%) mit fokaler Epilepsie, die erfolgreich auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam angesprochen hatten, war dieser Effekt auch nach Umstellung auf eine Levetiracetam-Monotherapie über 12 Wochen nachweisbar.

Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Profil zeichnet sich durch Dosislinearität, verbunden mit einer geringen intra- und interindividuellen Variabilität aus. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder ethnien-spezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Erwachsene (≥18 Jahre) und Jugendliche (12–17 Jahre)

Absorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) werden ca. 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100%. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht. Die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) betragen etwa 31 bzw. 43 µg/ml nach einer Einmalgabe von 1'000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1'000 mg zweimal täglich. Das Ausmass der Resorption wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

Distribution

Weder Levetiracetam noch sein Hauptmetabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (<10%). Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5-0,7 l/kg; ein Wert, der nahe am Volumen der intra- und extrazellulären Flüssigkeit liegt.

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen Speichel- und Plasmakonzentrationen aufgezeigt werden (das Verhältnis von Speichel- zu Plasmakonzentration war zwischen 1 und 1,6).

Metabolismus

Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24% der Dosis) zum inaktiven Metaboliten. Bei der Bildung dieses Metaboliten sind Isoformen des Cytochrom-P₄₅₀-Systems der Leber nicht beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in verschiedenen Geweben und im Vollblut, dagegen nicht im Plasma. Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidinrings (1,6% der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidinrings (0,9% der Dosis). Weitere, nicht identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von 0,6% der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen inaktiven Hauptmetaboliten wurde *In-vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7,2 Stunden.

Die Gesamtkörperclearance beträgt im Mittel 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95% der Dosis hauptsächlich über den Urin. Lediglich 0,3% der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem Hauptmetaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66% bzw. 24% der verabreichten Dosis. Die renale Clearance von Levetiracetam und dem Metaboliten beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration ausgeschieden und anschliessend tubulär rückresorbiert wird, während der Hauptmetabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mässiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50% herabgesetzt (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Nierenfunktionsstörungen

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem Hauptmetaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Laurak entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mässiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während der Dialyse. Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51% der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40% auf 10-11 Stunden. Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion bei dieser Personengruppe zusammen (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Kinder (4-12 Jahre)

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 20 mg/kg an Kinder mit Epilepsie (6–12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30% höher als bei erwachsenen Epileptikern.

Nach wiederholter oraler Verabreichung (20 bis 60 mg/kg/Tag) wurde Levetiracetam bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) rasch absorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 - 1,0 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei ungefähr 5 Stunden. Die

Gesamtkörperclearance beträgt 1,1 ml/min/kg.

Präklinische Daten

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Studien an Mäusen und Ratten ergaben kein karzinogenes Potential von Levetiracetam. Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmass auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten und nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen, wie z.B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

In reproduktionstoxikologischen Studien an der Ratte, bei Wirkstoffspiegeln ähnlich oder höher denen beim Menschen, wirkte Levetiracetam toxisch auf die Entwicklung (vermehrte Skelettveränderungen/geringfügige Skelettanomalien, verzögertes Wachstum, erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere). Beim Kaninchen wurden nach maternaltoxischen Dosierungen schädliche Wirkungen auf den Embryo beobachtet (Tod des Embryos, vermehrte Skelettanomalien und vermehrte Missbildungen). Der Wirkstoffspiegel, bei dem noch kein toxischer Effekt beim Kaninchen beobachtet wurde, betrug etwa das 4- bis 5-fache des Wirkstoffspiegels beim Menschen.

Studien mit neonatalen und juvenilen Ratten und Hunden zeigten keine für den Menschen relevanten Wirkungen auf irgendeinen der Entwicklungs- oder Reifungsendpunkte bei Dosen bis zu 1'800 mg/kg/Tag. Die Exposition bei den Tieren lag deutlich über der Exposition, die beim Menschen nach maximal empfohlener Dosierung zu finden ist.

Sonstige Hinweise

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Es ist keine Beeinflussung von diagnostischen Methoden durch Laurak bekannt.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

69242 (Swissmedic)

Zulassungsinhaberin

Neuraxpharm Switzerland AG, Cham.

Stand der Information

Dezember 2023

Interne Versionsnummer: 3.0

31854 / 31.03.2025

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
LAURAK Gran 250 mg (IH 04/25) N03AX14 Levetiracetam	Neuraxpharm Switzerland AG Beutel 30 Stk	25.55	B SL: normaler Selbstbehalt: 10%
LAURAK Gran 500 mg (IH 04/25) N03AX14 Levetiracetam	Neuraxpharm Switzerland AG Beutel 20 Stk	27.05	B SL: normaler Selbstbehalt: 10%
LAURAK Gran 750 mg (IH 04/25) N03AX14 Levetiracetam	Neuraxpharm Switzerland AG Beutel 30 Stk	38.95	B SL: normaler Selbstbehalt: 10%
LAURAK Gran 1000 mg (IH 04/25) N03AX14 Levetiracetam	Neuraxpharm Switzerland AG Beutel 30 Stk	46.45	B SL: normaler Selbstbehalt: 10%
LAURAK Gran 1500 mg (IH 04/25) N03AX14 Levetiracetam	Neuraxpharm Switzerland AG Beutel 30 Stk	54.70	B SL: normaler Selbstbehalt: 10%