

# Laurak® granulato per soluzione orale

Neuraxpharm Switzerland AG

## Composizione

### Principi attivi

Levetiracetamum

### Sostanze ausiliarie

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

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

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

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

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

## Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Granulato per soluzione orale contenenti 250, 500, 750, 1000 o 1500 mg di levetiracetam.

## Indicazioni/Possibilità d'impiego

Laurak è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi focali con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire dai 16 anni di età con epilessia.

Laurak è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi focali con o senza generalizzazione secondaria in adulti e bambini da 4 anni di età con epilessia.

Laurak è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile.

Laurak è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica.

## Posologia/Impiego

Il granulato deve essere sciolto in un bicchiere d'acqua. Mescolare con un cucchiaino fino a ottenere una soluzione chiara. La soluzione ottenuta deve essere assunta immediatamente dopo la dissoluzione. La dose giornaliera va ripartita a metà in due somministrazioni. Laurak può essere assunto con o senza cibo. Levetiracetam ha un sapore amaro che si percepisce dopo averlo ingerito.

Forma farmaceutica	Dosaggio	Limite di età raccomandato
Laurak granulato	250 mg	Adulti e bambini da 4 anni di età
Laurak granulato	500 mg	Adulti e bambini da 10 anni di età
Laurak granulato	750 mg	Adulti e bambini da 12 anni di età
Laurak granulato	1000 mg	
Laurak granulato	1500 mg	

I dosaggi disponibili non sono indicati per il trattamento iniziale di bambini di peso inferiore a 25 kg o per la somministrazione di dosaggi inferiori a 250 mg. In tutti questi casi deve essere somministrato una soluzione di levetiracetam orale (disponibile con un altro nome commerciale).

### Crisi focali

La dose raccomandata per la monoterapia (a partire dai 16 anni di età) e per la terapia aggiuntiva è la medesima, come da descrizione seguente:

### Tutte le indicazioni

**Adulti (≥18 anni) e adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso uguale o superiore a 40 kg**

La dose terapeutica iniziale è di 500 mg due volte al giorno.

La dose terapeutica è di 1000 mg al giorno (500 mg due volte al giorno). Questa dose può essere iniziata dal primo giorno di trattamento. Una dose iniziale inferiore di 250 mg due volte al giorno potrà essere somministrata su valutazione del medico (riduzione delle crisi rispetto ai possibili effetti indesiderati). Questa potrà essere aumentata a 500 mg due volte al giorno dopo due settimane.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose giornaliera può essere aumentata fino a 1500 mg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere effettuati con aumenti o diminuzioni di 250 o 500 mg due volte al giorno ogni 2 - 4 settimane.

**Adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore a 40 kg:**

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica e il dosaggio più appropriati in base al peso, all'età e alla dose. Vedere «Istruzioni speciali per la posologia» per la determinazione del dosaggio in relazione al peso.

### Istruzioni speciali per la posologia

#### Bambini e adolescenti

Nei bambini che pesano fino a 20 kg, il trattamento deve essere iniziato con levetiracetam 100 mg/ml soluzione (disponibile con un altro nome commerciale).

**Bambini da 4 a 11 anni di età e adolescenti (da 12 a 17 anni di età) di peso inferiore a 40 kg**

Nei bambini la dose terapeutica iniziale è di 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno.

In base alla tollerabilità e al miglioramento clinico, il dosaggio può essere aumentato ogni 2 settimane di 10 mg/kg due volte al giorno, fino a un massimo di 30 mg/kg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere effettuati con aumenti o diminuzioni di 10 mg/kg due volte al giorno ogni 2 - 4 settimane. Deve essere usata la dose efficace più bassa. Per bambini e adolescenti di peso superiore a 40 kg il dosaggio è lo stesso degli adulti.

#### Dosi raccomandate per bambini e adolescenti

Peso	Dose iniziale: 10 mg/kg due volte al giorno	Dose massima: 30 mg/kg due volte al giorno
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg (1 ml) due volte al giorno	300 mg (3 ml) due volte al giorno
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg (1,5 ml) due volte al giorno	450 mg (4,5 ml) due volte al giorno
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg (2 ml) due volte al giorno	600 mg (6 ml) due volte al giorno
25 kg	250 mg due volte al giorno	750 mg due volte al giorno
Da 40 kg <sup>(2)</sup>	500 mg due volte al giorno	1500 mg due volte al giorno

<sup>(1)</sup> Levetiracetam 100 mg/ml soluzione orale (disponibile con un altro nome commerciale) è la forma farmaceutica preferibile per iniziare il trattamento nei bambini di peso fino a 20 kg.

**Pazienti anziani (dai 65 anni)**

Nei pazienti anziani si raccomanda un aggiustamento della posologia in base alla clearance della creatinina (vedere «Pazienti con disturbi della funzionalità renale»).

**Pazienti con disturbi della funzionalità renale**

La dose giornaliera (dose di mantenimento) di Laurak deve essere personalizzata in base alla funzionalità renale.

Per utilizzare la tabella seguente è necessario valutare la clearance della creatinina del paziente (CLcr) in ml/min. La CLcr in ml/min può essere calcolata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dl) utilizzando la seguente formula:

$$CLcr \text{ (ml/min)} = [140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)} : [72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}] (\times 0,85 \text{ nelle donne})$$

Inoltre, la CLcr viene aggiustata per l'area della superficie corporea (BSA) come segue:

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

**Aggiustamento posologico per pazienti adulti e adolescenti dai 16 anni di età di peso superiore a 50 kg con disturbi della funzionalità renale:**

Funzionalità renale	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose di mantenimento e frequenza di somministrazione
Normale	>80	500-1500 mg due volte al giorno
Lievemente ridotta	50-79	500-1000 mg due volte al giorno
Moderatamente ridotta	30-49	250-750 mg due volte al giorno
Gravemente ridotta	<30	250-500 mg due volte al giorno
Pazienti dializzati*	-	500-1000 mg una volta al giorno**

\* Una dose iniziale di 750 mg è raccomandata nel primo giorno di trattamento con levetiracetam.

\*\* Dopo la dialisi si raccomanda una dose supplementare compresa tra 250 e 500 mg.

Sebbene lo studio sia stato condotto soltanto su pazienti adulti con insufficienza renale, il dosaggio di levetiracetam deve essere adattata anche nei bambini e adolescenti affetti da insufficienza renale in base alla funzionalità renale.

Negli adolescenti e bambini la CLcr in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> può essere stimata dalla determinazione della creatinina sierica (in mg/dl) utilizzando la seguente formula (formula di Schwartz):

$$CLcr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \text{altezza (cm)} \times ks : \text{creatinina sierica (mg/dl)}$$

ks = 0,55 per bambini fino a 13 anni e adolescenti di sesso femminile; ks = 0,7 per adolescenti di sesso maschile.

**Aggiustamento posologico per bambini e adolescenti con disturbi della funzionalità renale di peso inferiore a 50 kg:**

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose e frequenza di somministrazione
		Bambini e adolescenti di peso inferiore a 50 kg
Normale	>80	Da 10 a 30 mg/kg (da 0,10 a 0,30 ml/kg) due volte al giorno
Lieve	50-79	Da 10 a 20 mg/kg (da 0,10 a 0,20 ml/kg) due volte al giorno
Moderato	30-49	Da 5 a 15 mg/kg (da 0,05 a 0,15 ml/kg) due volte al giorno
Grave	<30	Da 5 a 10 mg/kg (da 0,05 a 0,10 ml/kg) due volte al giorno
Pazienti dializzati	-	Da 10 a 20 mg/kg (da 0,10 a 0,20 ml/kg) una volta al giorno <sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Si raccomanda una dose iniziale di 15 mg/kg (0,15 ml/kg) il primo giorno di trattamento con levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare da 5 a 10 mg/kg (da 0,05 a 0,10 ml/kg).

**Pazienti con disturbi della funzionalità epatica**

Non è necessario adeguamento posologico nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato. In pazienti con grave compromissione epatica, la clearance della creatinina può indurre a sottostimare il grado di insufficienza renale.

Con una clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> si raccomanda pertanto di ridurre della metà la dose di mantenimento giornaliera.

**Sospensione del medicamento**

Se si deve interrompere l'assunzione di Laurak, si raccomanda di procedere in modo graduale conformemente alla pratica clinica corrente.

**Controindicazioni**

Ipersensibilità a levetiracetam o a una qualsiasi delle sostanze ausiliarie secondo la composizione.

**Avvertenze e misure precauzionali**

**Bambini e adolescenti**

Dai dati disponibili nei bambini non si evince una influenza sulla crescita e sulla pubertà. Tuttavia, gli effetti a lungo termine sull'apprendimento, l'intelligenza, la

crescita, la funzione endocrina, la pubertà e sul potenziale riproduttivo nei bambini non sono noti.

#### **Frequenza delle crisi**

Nel 14% degli adulti e dei pazienti pediatrici trattati con levetiracetam con crisi focali è stato osservato un aumento della frequenza delle crisi di oltre il 25%, mentre negli adulti o nei pazienti pediatrici trattati con placebo il valore osservato era compreso fra 26% e 21%.

#### **Episodi di assenza**

Quando utilizzato per il trattamento di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti affetti da epilessia generalizzata idiopatica, levetiracetam non ha dimostrato alcuna efficacia nel senso di una riduzione della frequenza degli episodi di assenza.

#### **Conta delle cellule ematiche**

Sono stati descritti rari casi di diminuita conta delle cellule ematiche (neutropenia, agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia) in associazione con la somministrazione di levetiracetam, generalmente all'inizio del trattamento. Si consiglia emocromo completo in pazienti che presentano debolezza accentuata, piressia, infezioni ricorrenti o disturbi della coagulazione (vedere «Effetti indesiderati»).

#### **Suicidio**

Casi di suicidio, tentato suicidio, ideazione e comportamento suicida sono stati riportati in pazienti trattati con levetiracetam (adulti e bambini).

Di conseguenza, i pazienti e i loro familiari o coloro che li assistono devono essere informati anche prima dell'inizio della terapia, nel corso di un colloquio approfondito, che, in caso di peggioramento dell'umore e/o di ritiro sociale e/o nel caso in cui emergano sintomi di depressione e/o di comportamento aggressivo o ostile o altre alterazioni del comportamento o della personalità, in particolare con l'esternazione di pensieri suicidari, è necessario consultare immediatamente un medico. Occorre tenere conto che in alcuni casi la suicidalità può manifestarsi anche soltanto con modifiche del comportamento. Prima dell'inizio della terapia occorrerà chiarire se sussistono dei fattori di rischio di suicidalità dimostrati scientificamente, quali ad esempio anamnesi di malattia psichiatrica o di suicidalità, e si dovrà valutare molto attentamente il rapporto rischio-beneficio anche da questo punto di vista.

#### **Reazioni psichiatriche e disturbi del comportamento**

Levetiracetam può causare comportamenti anormali (ad es. aggressività, agitazione, rabbia, ansia, apatia, depressione, atteggiamenti ostili e irritabilità) e sintomi psicotici. I pazienti trattati con levetiracetam devono essere monitorati per lo sviluppo di segni psichiatrici che indichino cambiamenti importanti di umore e/o personalità. Se si notano tali comportamenti, si deve considerare la modifica o una sospensione graduale del trattamento con levetiracetam.

#### **Peggioramento delle crisi epilettiche**

Una reazione paradossale di peggioramento delle crisi epilettiche può essere osservata soprattutto all'inizio del trattamento o quando la dose viene aumentata.

Durante la terapia anticonvulsivante con levetiracetam, sono stati riportati, ad esempio, un peggioramento delle crisi o una mancanza di efficacia anticonvulsivante in pazienti con epilessia associata a mutazioni del gene (SCN8A) della subunità alfa-8 del canale voltaggio-dipendente del sodio, che codifica la subunità alfa-8 del canale del sodio voltaggio-attivato Nav1.6.

#### **Prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma**

Rari casi di prolungamento dell'intervallo QT all'ECG sono stati osservati durante la sorveglianza post-marketing. Si deve prestare cautela in pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc, in pazienti trattati con farmaci che influenzano l'intervallo QTc o in pazienti con patologie cardiache pre-esistenti rilevanti o alterazioni elettrolitiche.

#### **Gravi reazioni cutanee**

In pazienti trattati con levetiracetam (adulti e bambini) sono stati segnalati casi di reazioni cutanee potenzialmente fatali, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) e la necrolisi epidermica tossica (NET). Il rischio di insorgenza di SSJ o NET è massimo nelle prime settimane di trattamento (mediamente l'esordio è avvenuto dopo 14 - 17 giorni).

Alcuni casi si sono tuttavia manifestati anche dopo 4 o più mesi di assunzione del medicamento.

I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di questi gravi effetti collaterali ed essere strettamente monitorati soprattutto all'inizio del trattamento in relazione alla comparsa di reazioni cutanee. Qualora si manifestino segni o sintomi di SSJ o NET (ad es. eruzione cutanea a estensione progressiva, spesso accompagnata da formazione di vesciche o con lesioni delle mucose), interrompere la terapia con levetiracetam, a meno che l'eruzione cutanea non sia chiaramente di origine non riconducibile a un medicamento. Il decorso della SSJ e della NET dipende in larga misura dalla rapidità della diagnosi e dalla sospensione immediata di tutti i medicinali sospetti, quindi quanto prima viene interrotta l'assunzione, tanto più favorevole è la prognosi. L'insorgenza di SSJ o NET in relazione alla somministrazione di levetiracetam preclude la possibilità di trattare nuovamente il paziente con questa molecola.

#### **Reazioni di ipersensibilità con coinvolgimento sistemico**

Esantemi generalizzati possono insorgere anche nell'ambito di una sindrome da ipersensibilità in associazione con uno qualsiasi dei sintomi sistemici seguenti, quali febbre, linfadenopatia, leucocitosi, eosinofilia, linfociti atipici, valori anomali della funzionalità renale ed epatica, o con altri sintomi indicativi di un coinvolgimento sistemico (vedere «Effetti indesiderati - DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms»). Questa sindrome presenta un grado di gravità clinica estremamente variabile, talvolta con esito fatale. È importante tenere in considerazione il fatto che i primi segni sistemici di ipersensibilità (come ad es. febbre e linfadenopatia) possono essere presenti anche se non sono visibili alterazioni cutanee.

In linea di massima, levetiracetam deve essere immediatamente sospeso in caso di comparsa di sintomi indicativi di una reazione di ipersensibilità.

#### **Altri componenti**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicamento.

#### **Interazioni**

*In-vitro*, levetiracetam e il suo metabolita primario hanno mostrato di non inibire le attività delle principali isoforme del citocromo P450 nell'uomo (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 1A2), della glucuronil transferasi (UGT1A1 e UGT1A6) o dell'epossido idrossilasi. Inoltre, levetiracetam non influenza la glucuronidazione *in-vitro* dell'acido valproico e in colture di epatociti umani ha avuto un effetto minimo o nullo sulla coniugazione dell'etinilestradiolo.

A concentrazioni elevate (680 µg/ml) levetiracetam ha causato una moderata induzione del CYP2B6 e del CYP3A4; a concentrazioni  $C_{max}$ , tuttavia, come quelle ottenute con un dosaggio ripetuto di 1500 mg due volte al giorno, questi effetti sono stati classificati come non clinicamente rilevanti.

L'interazione di levetiracetam con altre sostanze dovuta a inibizione o induzione enzimatica è molto improbabile.

Probenecid riduce la clearance renale del metabolita primario, ma non di levetiracetam. La concentrazione del metabolita primario rimane tuttavia bassa. Presumibilmente anche altre sostanze escrete mediante secrezione tubulare attiva riducono la clearance renale di questo metabolita. L'azione di levetiracetam su Probenecid non è stata oggetto di studio, e l'effetto di levetiracetam su altri medicinali a secrezione attiva, come i FANS, i sulfonamidi e il metotrexato non sono noti.

In caso di somministrazione concomitante di altri antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, acido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentin e primidone) la farmacocinetica di levetiracetam non viene influenzata e, dal canto suo, levetiracetam non influenza le concentrazioni sieriche di questi antiepilettici.

Una valutazione retrospettiva di interazioni farmacocinetiche, in bambini e adolescenti affetti da epilessia (da 4 a 17 anni), ha confermato che la terapia aggiuntiva con levetiracetam non aveva influenzato le concentrazioni sieriche allo steady-state di carbamazepina e valproato somministrati contemporaneamente. Risultati simili sono stati osservati con topiramato e lamotrigina. Tuttavia, antiepilettici con un effetto di induzione enzimatica (ad es.

carbamazepina) hanno incrementato la clearance di levetiracetam del 22%, riducendo al tempo stesso l'emivita di levetiracetam del 22%. Questo risultato non è stato tuttavia giudicato clinicamente significativo e non è richiesto quindi alcun aggiustamento della dose.

Studi sulla farmacocinetica non hanno dimostrato alcuna interazione con digossina, contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel) e warfarin. I parametri endocrini (ormone luteinizzante e progesterone) come pure il tempo di protrombina non sono stati modificati.

Non sono disponibili dati su una possibile interazione di levetiracetam con l'alcol.

### **Gravidanza/Allattamento**

#### **Donne in età fertile**

Le donne in età fertile devono richiedere la consulenza di uno specialista. Si raccomanda l'utilizzo di un metodo contraccettivo sicuro per tutta la durata del trattamento. Se una donna sta pianificando una gravidanza, il trattamento con levetiracetam deve essere riconsiderato. Come con altri medicinali antiepilettici, l'improvvisa interruzione di levetiracetam deve essere evitata, in quanto potrebbe portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive o di astinenza che potrebbero avere gravi conseguenze per la donna e per il feto. Ove possibile, andrebbe preferita la monoterapia, poiché la terapia con più medicinali antiepilettici potrebbe essere associata a un più alto rischio di malformazioni congenite e disturbi del neurosviluppo (disturbi dello spettro autistico e ritardo mentale), a seconda degli antiepilettici dati in associazione.

#### **Gravidanza**

Un ampio numero di dati post-marketing su donne in gravidanza che hanno ricevuto levetiracetam in monoterapia (più di 1800, 1500 delle quali hanno assunto il medicamento nel primo trimestre di gravidanza) non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni congenite gravi. Studi epidemiologici recenti su oltre 1000 bambini esposti alla monoterapia *in utero*, non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi nello sviluppo neurologico.

Levetiracetam può essere usato durante la gravidanza, se, dopo attenta valutazione, ciò viene considerato clinicamente necessario. In tal caso, si raccomanda la dose efficace più bassa.

Come già osservato con altri medicinali antiepilettici, le alterazioni fisiologiche associate con la gravidanza possono influenzare le concentrazioni plasmatiche di levetiracetam.

Durante la gravidanza, è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di levetiracetam.

Questa riduzione è più pronunciata nel terzo trimestre (fino al 60 % della concentrazione basale prima della gravidanza).

Le donne in gravidanza trattate con levetiracetam devono essere accuratamente seguite dal punto di vista clinico.

#### **Allattamento**

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l'allattamento con latte materno non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante l'allattamento, il rapporto beneficio/rischio del trattamento deve essere valutato, tenendo in considerazione l'importanza dell'allattamento con latte materno per il bambino.

#### **Fertilità**

Non sono disponibili dati clinici. Il rischio potenziale nell'uomo non è conosciuto.

### **Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine. Data la possibile differente sensibilità individuale, alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza o altri sintomi legati all'azione sul sistema nervoso centrale, specialmente all'inizio del trattamento o in seguito a un incremento della dose. Si raccomanda pertanto cautela nelle attività che richiedono un buon livello di abilità particolari, come ad esempio guidare autoveicoli o manovrare macchinari.

### **Effetti indesiderati**

Il medico curante deve tenere in considerazione che i dati seguenti provengono da studi in cui levetiracetam è stato associato ad altri medicinali antiepilettici. Di conseguenza non era sempre possibile attribuire gli eventi indesiderati osservati a un determinato medicamento.

I dati sulla sicurezza e la tollerabilità delle forme farmaceutiche orali di levetiracetam raccolti attraverso gli studi su pazienti adulti con crisi focali hanno indicato che nel 46,4% dei pazienti del gruppo levetiracetam e nel 42,2% dei pazienti del gruppo placebo si sono verificati effetti indesiderati; 2,4% e 2,0% dei pazienti del gruppo levetiracetam e del gruppo placebo rispettivamente hanno subito effetti indesiderati di grave entità.

Gli effetti indesiderati più frequenti osservati in pazienti adulti sono stati sonnolenza, astenia e intontimento.

L'analisi riepilogativa dei dati sulla sicurezza e la tollerabilità non ha permesso di stabilire una relazione chiara fra dose ed effetti collaterali. La frequenza e la gravità degli effetti indesiderati a carico del sistema nervoso centrale sono tuttavia diminuite nel corso del tempo.

Nel corso del trattamento in monoterapia si è verificato almeno un effetto collaterale nel 49,8% dei pazienti. Gli effetti indesiderati più frequenti segnalati sono stati affaticamento e sonnolenza.

Sono inoltre stati segnalati sintomi psicopatologici quali agitazione, spersonalizzazione, acatisia (iperinesia), disturbi della personalità. Questi eventi psicopatologici correlati al comportamento sono stati osservati con maggiore frequenza nei bambini e meno spesso negli adulti (38,6% contro 18,6%).

Uno studio condotto su adulti e adolescenti con crisi miocloniche (da 12 a 65 anni di età) ha dimostrato che nel 33,3% dei pazienti del gruppo levetiracetam e nel 30,0% del gruppo placebo si sono verificati effetti indesiderati riconducibili al trattamento. Gli effetti indesiderati più frequenti segnalati sono stati cefalea e sonnolenza. L'incidenza degli effetti indesiderati nei pazienti affetti da crisi miocloniche era inferiore a quella dei pazienti che soffrivano di crisi focali (33,3% contro 46,4%).

Uno studio condotto su adulti e bambini (di età compresa fra 4 e 65 anni) affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie ha mostrato che il 39,2% dei pazienti del gruppo trattato con levetiracetam e il 29,8% del gruppo trattato con placebo hanno avuto effetti indesiderati ritenuti riconducibili al trattamento. L'effetto indesiderato più comune è stato l'affaticamento.

#### **Bambini e adolescenti**

Uno studio condotto su bambini (da 4 a 16 anni di età) ha dimostrato che nel 55,4% dei pazienti pediatrici del gruppo levetiracetam e nel 40,2% dei pazienti del gruppo placebo si sono verificati effetti indesiderati; 0% e rispettivamente 1,0% dei pazienti pediatrici del gruppo levetiracetam o placebo hanno subito effetti indesiderati di grave entità.

Gli effetti indesiderati più comuni nella popolazione pediatrica sono stati sonnolenza, atteggiamenti ostili, nervosismo, instabilità emotiva, agitazione, astenia, anoressia e cefalea.

Uno studio di sicurezza sui pazienti pediatrici, condotto secondo un disegno di non inferiorità, in doppio cieco e controllato con placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuropsicologici di levetiracetam in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi focali. Levetiracetam si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai subtest «Attenzione e Memoria» della scala di Leiter-R (Memory Screen Composite score) nella popolazione per-protocol. I risultati correlati alle funzioni comportamentali ed emozionali hanno indicato un peggioramento, nei pazienti trattati con levetiracetam, del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistematica, con l'utilizzo di uno strumento validato (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Tuttavia, i soggetti che hanno assunto levetiracetam nello studio in aperto di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, mediamente, un peggioramento delle funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dell'aggressività nei comportamenti non sono peggiorate rispetto al basale.

Gli effetti indesiderati segnalati nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini e infanti di età superiore ad 1 mese) e nell'esperienza post-marketing, classificate per classi di organi del sistema MedDRA e frequenza secondo la seguente convenzione: molto comune:  $\geq 1/10$ ; comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ; molto raro:  $< 1/10'000$ , inclusi i casi isolati.

**Infezioni e infestazioni**

*Molto comune:* Rinofaringite.

*Raro:* Infezione.

**Patologie del sistema emolinfopoietico**

*Non comune:* Trombocitopenia.

**Patologie cardiache**

*Raro:* QT prolungato all'elettrocardiogramma.

**Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

*Comune:* Anoressia.

*Non comune:* Aumento di peso.

**Disturbi psichiatrici**

*Comune:* Depressione, ostilità, aggressività, insonnia, nervosismo, irritabilità.

*Non comune:* Labilità affettiva/sbalzi d'umore, agitazione.

*Raro:* Disturbo della personalità, pensiero anormale.

**Patologie del sistema nervoso**

*Molto comune:* Sonnolenza, cefalea.

*Comune:* Convulsioni, intontimento, tremore, disturbi dell'equilibrio.

*Non comune:* Amnesia, coordinazione anormale/atassia, disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria.

*Raro:* Ipercinesia.

**Patologie dell'occhio**

*Non comune:* Diplopia, visione offuscata.

**Patologie dell'orecchio e del labirinto**

*Comune:* Capogiri.

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

*Comune:* Tosse.

**Patologie gastrointestinali**

*Comune:* Dolori addominali, diarrea, dispepsia, nausea, vomito.

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Comune:* Eruzione cutanea.

*Non comune:* Eczema, prurito.

**Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

*Non comune:* Mialgia.

**Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione**

*Comune:* Astenia, affaticamento.

**Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura**

*Non comune:* Traumatismo.

**Effetti indesiderati post-marketing**

I dati raccolti dopo l'omologazione del medicamento non sono sufficienti per effettuare una valutazione dell'incidenza nella popolazione trattata.

**Patologie del sistema emolinfopoietico**

Pancitopenia (con aplasia midollare in alcuni casi), agranulocitosi, leucopenia, neutropenia.

**Disturbi del sistema immunitario**

Esantema da medicamento con eosinofilia e sintomi sistemici (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS], vedere «Avvertenze e misure precauzionali»); reazioni anafilattiche.

**Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Perdita di peso, iponatriemia.

**Disturbi psichiatrici**

Comportamento anormale, collera, attacchi di panico, ansia, stato confusionale, disturbi psicotici, pensieri suicidari, tentativo di suicidio, suicidio, delirio, disturbo ossessivo compulsivo<sup>1</sup>.

**Patologie del sistema nervoso**

Coreoatetosi, discinesia, parestesia, letargia, alterazioni della deambulazione, disturbi dell'attenzione, encefalopatia<sup>2</sup>, peggioramento delle crisi epilettiche.

**Patologie gastrointestinali**

Pancreatite.

**Patologie epatobiliari**

Insufficienza epatica, epatite, test della funzionalità epatica anormali.

**Patologie renali e urinarie**

Lesione renale acuta.

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»), eritema multiforme e alopecia (in molti casi dopo l'interruzione di levetiracetam si è osservato un miglioramento dell'alopecia), angioedema.

**Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Debolezza muscolare, rabdomiolisi e creatinfosfochinasi ematica aumentata<sup>3</sup>.

**Descrizione di effetti collaterali selezionati**

<sup>1</sup> Durante la sorveglianza post-marketing sono stati osservati rari casi di sviluppo di disturbi ossessivo compulsivi (obsessive-compulsive disorder, OCD) in pazienti con pregressa anamnesi di OCD o altri disturbi psichiatrici.

<sup>2</sup> Si sono verificati casi di encefalopatia, in genere all'inizio del trattamento (da pochi giorni a qualche mese), che sono risultati reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

<sup>3</sup> Rabdomiolisi e aumento della creatinfosfochinasi ematica si presentano con una frequenza significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi.

Esistono anche dati su una possibile predisposizione della popolazione giapponese alla sindrome neurolettica maligna (NMS).

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online EIVIS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Posologia eccessiva**

#### **Segni e sintomi**

In caso di sovradosaggio di levetiracetam sono stati osservati sonnolenza, agitazione, aggressività, ridotto livello di coscienza, depressione respiratoria e coma.

#### **Trattamento**

Non è noto un antidoto specifico per levetiracetam. Il trattamento del sovradosaggio di levetiracetam dovrà essere sintomatico e può includere l'emodialisi. L'efficienza di estrazione mediante dialisi è del 60% per levetiracetam e del 74% per il metabolita.

### **Proprietà/Effetti**

#### **Codice ATC**

N03AX14

Il principio attivo levetiracetam è un derivato pirrolididico, S-enantiomero dell' $\alpha$ -etil-2-oxo-1-pirrolidin acetamide, non correlato chimicamente con sostanze ad attività antiepilettica conosciute.

#### **Meccanismo d'azione**

Il meccanismo d'azione di levetiracetam non è stato ancora del tutto spiegato, ma sembra tuttavia distinguersi dai meccanismi d'azione dei farmaci antiepilettici conosciuti. Esperimenti *in-vitro* e *in-vivo* suggeriscono che levetiracetam non altera le caratteristiche cellulari di base e la normale neurotrasmissione.

Studi *in-vitro* dimostrano che levetiracetam agisce sui livelli intraneuronali di  $Ca^{2+}$  attraverso la parziale inibizione delle correnti di  $Ca^{2+}$  di tipo N e riducendo il rilascio di  $Ca^{2+}$  dai siti intraneuronali di deposito.

Inoltre inverte parzialmente la riduzione, indotta da zinco e  $\beta$ -carboline, delle correnti indotte da GABA e glicina. Oltre a ciò, studi *in-vitro* hanno evidenziato che levetiracetam si lega a uno specifico sito nel tessuto cerebrale dei roditori. Questo sito di legame è la proteina 2A della vescicola sinaptica, che si ritiene sia coinvolta nella fusione della vescicola e nell'esocitosi dei neurotrasmettitori.

Levetiracetam e i relativi analoghi mostrano un grado di affinità per il legame alla proteina 2A della vescicola sinaptica che è correlato con la potenza della loro protezione antiepilettica nel modello audiogenico di epilessia nel topo. Questa scoperta suggerisce che l'interazione fra levetiracetam e la proteina 2A della vescicola sinaptica sembra aver parte nel meccanismo d'azione antiepilettico del medicamento.

#### **Farmacodinamica**

Levetiracetam non è attivo nei modelli classici di screening per gli anticonvulsivanti. Levetiracetam induce tuttavia una forte azione di protezione dalle crisi in un ampio spettro di modelli animali di epilessia parziale e generalizzata primaria, abbinata a un margine di sicurezza particolarmente elevato fra le dosi terapeutiche e le dosi che possono provocare un effetto collaterale.

#### **Efficacia clinica**

##### **Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi focali con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini dai 4 anni di età con epilessia**

L'efficacia terapeutica e la sicurezza di levetiracetam sono state studiate in oltre 3000 pazienti e volontari. La prova iniziale della sua efficacia è stata ottenuta grazie a tre studi randomizzati, controllati con placebo, a cui hanno preso parte in totale 904 pazienti adulti. I partecipanti allo studio erano pazienti con epilessia refrattaria, affetti da crisi con o senza generalizzazione secondaria nonostante un trattamento di base con una posologia stabile di due antiepilettici standard al massimo. Questa popolazione di pazienti ha ottenuto un beneficio clinicamente rilevante grazie a levetiracetam. Levetiracetam come terapia aggiuntiva in dosi quotidiane da 1000 fino a 3000 mg ha indotto una riduzione significativa della frequenza delle crisi rispetto a placebo in pazienti con epilessia a esordio parziale refrattaria. La riduzione della frequenza delle crisi si è attestata fra il 17 e il 40% rispetto al valore basale, contro il 6-7% del gruppo placebo. Il tasso di risposta nel gruppo del principio attivo era fra il 22 e il 42% (placebo: 10-16%).

L'efficacia di levetiracetam in bambini e adolescenti (dai 4 ai 16 anni di età) è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso 198 pazienti e ha avuto una durata di trattamento di 14 settimane. In questo studio i pazienti hanno assunto levetiracetam alla dose fissa di 60 mg/kg/die (con due somministrazioni giornaliere).

Il 44,6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19,6% dei pazienti trattati con placebo ha avuto, rispetto al basale, una riduzione della frequenza delle crisi focali per settimana uguale o superiore al 50%. Con il trattamento continuato a lungo termine, l'11,4% dei pazienti è stato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,2% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

##### **Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile**

L'efficacia di levetiracetam è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 16 settimane, in pazienti a partire dai 12 anni di età, affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi miocloniche in differenti sindromi. La maggioranza dei pazienti presentava epilessia mioclonica giovanile. In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die, somministrata in due dosi separate. Il 58,3% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 23,3% dei pazienti trattati con placebo ha registrato una riduzione di almeno il 50% dei giorni con crisi miocloniche per settimana. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 28,6% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi e il 21,0% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

##### **Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età affetti da epilessia generalizzata idiopatica**

L'efficacia di levetiracetam è stata dimostrata in uno studio di 24 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso adulti, adolescenti e un numero limitato di bambini affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC), in differenti sindromi (epilessia mioclonica giovanile, epilessia giovanile da assenza, epilessia infantile da assenza, oppure epilessia con crisi da Grande Male al risveglio).

In questo studio adulti e adolescenti sono stati trattati con 3000 mg/die e i bambini con 60 mg/kg/die. Il medicamento è stato somministrato suddiviso in due dosi giornaliere uguali. Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 45,2% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riduzione della frequenza delle crisi PGTC per settimana uguale o superiore al 50%. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 47,4% dei pazienti è stato libero da crisi tonico-cloniche per almeno 6 mesi e il 31,5% è stato libero da crisi tonico-cloniche per almeno un anno.

##### **Monoterapia nel trattamento delle crisi focali con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire dai 16 anni di età con epilessia**

L'efficacia di levetiracetam in monoterapia è stata dimostrata in uno studio comparativo di non inferiorità in doppio cieco, a gruppi paralleli verso carbamazepina a rilascio controllato (CR), in 576 pazienti a partire da 16 anni di età, con epilessia di nuova o recente diagnosi.

I pazienti dovevano presentare solo crisi focali non provocate oppure crisi tonico-cloniche generalizzate. I pazienti sono stati randomizzati a carbamazepina CR 400 – 1200 mg/die o a levetiracetam 1000 – 3000 mg/die. Il trattamento ha avuto una durata fino a 121 settimane in base alla risposta. Il 73,0% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 72,8% dei pazienti trattati con carbamazepina CR ha ottenuto una libertà dalle crisi per un periodo di 6 mesi; la differenza assoluta calcolata tra i trattamenti è stata dello 0,2% (95% CI: 7,8 8,2). Più di metà dei soggetti sono rimasti liberi da crisi per 12 mesi (56,6% e 58,5% dei soggetti trattati rispettivamente con levetiracetam e carbamazepina CR).

#### **Conversione alla monoterapia**

In 36 pazienti adulti su 69 (52%) con epilessia focale, che avevano risposto con successo a una terapia aggiuntiva con levetiracetam, l'effetto è stato mantenuto anche nelle 12 settimane successive al passaggio a una monoterapia con levetiracetam.

#### **Farmacocinetica**

Il profilo farmacocinetico è lineare, con una scarsa variabilità intra- ed inter-individuale. Non c'è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Non c'è evidenza di alcuna rilevante variabilità dipendente dal sesso o dalla razza, né dal ciclo circadiano. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia.

Dato il suo completo e lineare assorbimento, i livelli plasmatici di levetiracetam possono essere predetti a partire dalla dose orale somministrata (mg/kg di peso corporeo). Perciò non è necessario monitorare i livelli plasmatici di levetiracetam.

#### **Adulti (≥18 anni) e adolescenti (12-17 anni)**

##### **Assorbimento**

Levetiracetam viene assorbito rapidamente dopo somministrazione orale; le concentrazioni al picco plasmatico ( $C_{max}$ ) vengono raggiunte circa 1,3 ore dopo l'assunzione. La biodisponibilità orale assoluta è prossima al 100%. La concentrazione di steady-state viene raggiunta dopo due giorni di somministrazione di due dosi quotidiane. Le concentrazioni al picco plasmatico ( $C_{max}$ ) sono tipicamente di 31 e 43 µg/ml in seguito rispettivamente a una singola dose di 1000 mg ed a una dose di 1000 mg ripetuta due volte al giorno. L'entità di assorbimento non è dose dipendente e non è influenzata dal cibo.

##### **Distribuzione**

Né levetiracetam né il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (<10%). Il volume di distribuzione di levetiracetam va approssimativamente da 0,5 a 0,7 l/kg, ed è un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua intra ed extracellulare.

È stata osservata una correlazione significativa fra concentrazione nella saliva e concentrazione nel plasma (con un rapporto della concentrazione saliva/plasma compreso fra 1 e 1,6).

##### **Metabolismo**

La principale via metabolica è l'idrolisi enzimatica del gruppo acetamide di levetiracetam (24% della dose) che produce un metabolita inattivo. Le isoforme del sistema enzimatico del citocromo P<sub>450</sub> epatico non partecipano alla formazione di questo metabolita. L'idrolisi del gruppo acetamide avviene in numerosi tessuti comprese le cellule ematiche, ma non nel plasma. Sono stati inoltre identificati due metaboliti minori. Uno è stato ottenuto dall'idrossilazione dell'anello pirrolidone (1,6% della dose) e l'altro dall'apertura dell'anello pirrolidone (0,9% della dose) Altri componenti non noti rappresentavano lo 0,6 % della dose.

*In-vivo* non sono state evidenziate interconversioni enantiomeriche né per levetiracetam né per il suo metabolita primario inattivo.

##### **Eliminazione**

L'emivita plasmatica negli adulti è di 7,2 ore.

La clearance totale corporea media è di 0,96 ml/min/kg.

La principale via di escrezione è la via urinaria attraverso cui viene eliminato circa il 95% della dose. Attraverso le feci viene eliminato solo lo 0,3% della dose.

L'escrezione cumulativa urinaria di levetiracetam e del suo metabolita primario nel corso delle prime 48 ore corrisponde rispettivamente al 66% e al 24 % della dose somministrata. La clearance renale di levetiracetam e del suo metabolita è rispettivamente di 0,6 e 4,2 ml/min/kg. Questi valori indicano che levetiracetam è escreto mediante filtrazione glomerulare con successivo riassorbimento tubulare e che il metabolita primario è escreto anche mediante secrezione tubulare attiva oltre che con filtrazione glomerulare. L'eliminazione di levetiracetam è correlata alla clearance della creatinina.

#### **Farmacocinetica in gruppi di pazienti speciali**

##### **Disturbi della funzionalità epatica**

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è stata rilevata una significativa modificazione della clearance di levetiracetam. Per contro, nella maggioranza dei pazienti con disturbo della funzionalità epatica grave, la clearance di levetiracetam è stata ridotta di oltre il 50% a causa della concomitante compromissione renale (vedere «Posologia/impiego»).

##### **Disturbi della funzionalità renale**

La clearance totale corporea di levetiracetam e del suo metabolita primario è correlata con la clearance della creatinina. Nei pazienti con compromissione renale di grado da moderato a grave si raccomanda pertanto di aggiustare la dose giornaliera di mantenimento di Laurak, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere «Posologia/impiego»).

Nei pazienti adulti anurici con malattia renale allo stadio finale l'emivita è risultata approssimativamente pari a 25 ore fra due sedute di dialisi e a 3,1 ore durante la dialisi. Durante una tipica seduta di dialisi della durata di 4 ore la frazione di levetiracetam rimossa dal plasma è stata del 51%.

##### **Pazienti anziani**

Nell'anziano l'emivita di levetiracetam è aumentata di circa il 40% (da 10 a 11 ore. Ciò è dovuto alla riduzione della funzionalità renale in questa popolazione (vedere «Posologia/impiego»).

##### **Bambini (da 4 a 12 anni di età)**

Dopo una singola somministrazione (20 mg/kg) in bambini (da 6 a 12 anni) con epilessia, l'emivita di levetiracetam è risultata di 6,0 ore. La clearance corporea totale è di circa il 30% più elevata rispetto ad adulti affetti da epilessia.

In seguito a somministrazione orale per dosi ripetute (da 20 a 60 mg/kg/die) a bambini epilettici (da 4 a 12 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito. Il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato da 0,5 a 1,0 ore dopo il dosaggio. L'emivita di eliminazione è risultata pari a circa 5 ore. La clearance apparente è stata di 1,1 mL/min/kg.

#### **Dati preclinici**

I dati preclinici non rivelano alcun particolare rischio per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali su farmacologia di sicurezza, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi condotti su topi e ratti non hanno evidenziato alcun potenziale cancerogeno di levetiracetam. Gli effetti collaterali non osservati negli studi clinici, ma visti nel ratto e in minore entità nel topo, a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione nell'uomo e con possibile rilevanza per l'uso clinico, sono stati delle variazioni epatiche indicative di risposta adattativa, quali ad es. aumento ponderale, ipertrofia centrolobulare, infiltrazione adiposa e innalzamento degli enzimi epatici nel plasma.

In studi tossicologici sulla riproduzione nel ratto levetiracetam si è rivelato tossico per lo sviluppo embrio-fetale (aumento delle alterazioni

scheletriche/anomalie scheletriche minori, crescita ritardata, maggiore mortalità dei piccoli nati) a un tasso di principio attivo simile o più elevato di quello utilizzato nell'uomo. Nei conigli, dopo somministrazione di dosaggi tossici per la madre, sono stati osservati effetti dannosi per l'embrione (morte embrionale, aumento delle alterazioni scheletriche e maggiore incidenza di malformazioni). Il tasso di principio attivo al quale non è ancora stato possibile osservare un effetto tossico nel coniglio era circa 4 - 5 volte superiore al tasso di principio attivo utilizzato nell'uomo.

Studi in ratti e cani, nell'animale neonato e giovane, hanno dimostrato che non si manifestano effetti rilevanti per l'uomo in nessuno degli end-point standard di sviluppo o di maturazione a dosi fino a 1800 mg/kg/die. L'esposizione degli animali era nettamente superiore all'esposizione che comporta la dose massima raccomandata per l'uomo.

**Altre indicazioni**

*Influenza su metodi diagnostici*

Non sono noti effetti di Laurak sui metodi diagnostici.

*Stabilità*

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

*Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento*

Non conservare a temperature superiori a 30°C.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

**Numero dell'omologazione**

69242 (Swissmedic)

**Titolare dell'omologazione**

Neuraxpharm Switzerland AG, Cham

**Stato dell'informazione**

Dicembre 2023

Interne Versionsnummer: 3.0

31854 / 31.03.2025

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