

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

อีพิแทม 500

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

อีพิแทม 500

2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ใน 1 เม็ดเคลือบฟิล์ม ประกอบด้วย Levetiracetam 500 มิลลิกรัม

3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

เม็ดรูปรี นูน เคลือบฟิล์มสีเหลือง ด้านหนึ่งมีขีดแบ่งครึ่งเม็ดยาและมีตัวอักษร “L” และ “T” อยู่คนละข้างของขีดแบ่งครึ่ง อีกด้านหนึ่งมีตัวเลข “500”

4. เภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์

4.1 เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ยา Levetiracetam ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ pyrrolidine เป็นยากันชักที่มีโครงสร้างไม่เกี่ยวข้องกัวยากันชักอื่นๆ ที่มีอยู่ก่อน กลไกการออกฤทธิ์ของยา levetiracetam ยังไม่ทราบแน่ชัด^[1]

การศึกษาในหลอดทดลองแสดงว่ายา levetiracetam มีผลต่อ intraneuronal Ca^{2+} levels โดยการยับยั้ง N-type Ca^{2+} บางส่วน และโดยลดการปล่อย Ca^{2+} จาก intraneuronal stores นอกจากนี้ยังทำให้มีการย้อนกลับบางส่วนของการลดลงของ GABA และ glycine-gated currents ซึ่งเหนี่ยวนำโดย zinc และ β -carbolines ยา levetiracetam ยังแสดงให้เห็นในการศึกษาในหลอดทดลอง ว่าจับกับบริเวณเฉพาะในเนื้อเยื่อสมองของสัตว์กัดแทะ บริเวณที่จับนี้คือ synaptic vesicle protein 2A ซึ่งถือว่าเกี่ยวข้องกับ vesicle fusion และการปล่อยสารสื่อประสาท ยา Levetiracetam และสารที่คล้ายกันแสดงลำดับของความชอบในการจับกับ synaptic vesicle protein 2A ซึ่งเกี่ยวข้องกับความแรงของการต้านการชักของยาใน audiogenic model ของการชักในหนูเมาส์ การค้นพบนี้เสนอแนะว่าอันตรกิริยาของยา levetiracetam และ synaptic vesicle protein 2A น่าจะเป็นกลไกการออกฤทธิ์ต้านการชักของยา^[2]

4.2 เภสัชจลนศาสตร์

ยา levetiracetam ถูกดูดซึมได้ง่ายจากระบบทางเดินอาหาร มีค่าชีวประสิทธิผลเกือบ 100% ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาเกิดขึ้นภายใน 1.3 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยา และถึงระดับคงที่หลังจาก 2 วัน ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาน้อยกว่า 10% ยา levetiracetam ไม่ถูกเผาผลาญมาก ประมาณ 25% ของยาถูกเผาผลาญโดยกระบวนการ hydroxylation เป็นสารเมตาบอไลต์ที่ไม่ออกฤทธิ์ ยาจะถูกขับออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและสารเมตาบอไลต์ทางปัสสาวะประมาณ 95% ค่าครึ่งชีวิตในการจัดยาในพลาสมาในผู้ใหญ่และเด็กอายุ 12 ปีขึ้นไปประมาณ 7 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตอาจสั้นลงในเด็กเล็ก ยา levetiracetam สามารถกระจายตัวเข้าสู่สู่น้ำนม^[3]

5. ข้อบ่งใช้

Levetiracetam ใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษาอาการชักชนิด partial onset ที่มีหรือไม่มี secondary generalization ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักรายใหม่ [2]

Levetiracetam ใช้เป็นยาร่วมสำหรับการรักษาดังต่อไปนี้

- อาการชักชนิด partial onset ที่มีหรือไม่มี secondary generalization ในผู้ใหญ่ วัยรุ่น และเด็กอายุตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไปที่มีป่วยเป็นโรคลมชัก [2]
- อาการชักชนิด myoclonic ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคลมชักชนิด juvenile myoclonic [2, 4]
- อาการชักชนิด primary generalized tonic-clonic ในผู้ใหญ่ วัยรุ่นและเด็กอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคลมชักชนิด idiopathic generalised [2, 4]

6. ขนาดยาที่แนะนำ [2]

➤ ผู้ใหญ่:

การใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับการรักษา

ผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้คือ 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ จากนั้นควรเพิ่มขนาดยาที่ใช้สำหรับเริ่มต้นการรักษาเป็น 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ขนาดยาอาจเพิ่มจากเดิมได้ครั้งละ 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ทุกๆ 2 สัปดาห์ ขึ้นกับการตอบสนองทางคลินิก ขนาดยาสูงสุดคือ 1,500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

การใช้เป็นยาร่วมสำหรับการรักษา

ผู้ใหญ่ (อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป) และวัยรุ่น (อายุ 12-17 ปี) ที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 50 กิโลกรัมขึ้นไป

ขนาดที่ใช้สำหรับเริ่มต้นการรักษา คือ 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ขนาดยานี้สามารถใช้ได้ตั้งแต่วันแรกเริ่มการรักษา ขนาดยาต่อวันอาจเพิ่มได้ถึง 1,500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ขึ้นกับการตอบสนองทางคลินิก และการทนต่อยาของผู้ป่วย การเปลี่ยนแปลงขนาดยาด้วยการเพิ่มหรือลดสามารถทำได้ครั้งละ 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ทุกๆ 2-4 สัปดาห์

➤ เด็ก:

แพทย์ควรสั่งจ่ายยาในรูปแบบและความแรงที่เหมาะสมกับอายุและน้ำหนักของผู้ป่วยและขนาดยาที่ใช้ ยาชนิดเม็ดไม่เหมาะสำหรับการใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปี ควรให้ยา Levetiracetam ชนิดน้ำสำหรับรับประทานซึ่งเหมาะสำหรับการใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

นอกจากนี้ขนาดความแรงของยาชนิดเม็ดก็ไม่เหมาะสำหรับใช้เริ่มต้นการรักษาในเด็กที่น้ำหนักน้อยกว่า 25 กิโลกรัม หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาได้ หรือสำหรับการใช้ยาในขนาดที่น้อยกว่า 250 มิลลิกรัม ในกรณีเหล่านี้ควรใช้ยาน้ำสำหรับรับประทานแทน

การใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับการรักษา

ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพทางคลินิกของยา Levetiracetam เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาในเด็กและวัยรุ่นที่อายุน้อยกว่า 16 ปี

การใช้เป็นยาร่วมสำหรับการรักษาผู้ป่วยเด็ก (อายุ 4–11 ปี) และวัยรุ่น (อายุ 12-17 ปี) ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กิโลกรัม

Levetiracetam ชนิดน้ำสำหรับรับประทานเหมาะสำหรับการใช้ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 ปี

สำหรับเด็กอายุ 6 ปีขึ้นไป ควรให้ Levetiracetam ชนิดน้ำสำหรับรับประทานสำหรับขนาดยาที่น้อยกว่า 250 มิลลิกรัม สำหรับขนาดยาที่ไม่ใช้ทวิคูณของ 250 มิลลิกรัม สำหรับขนาดยาที่แนะนำไม่สามารถให้ได้โดยการรับประทานยาเม็ด และสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาได้

ขนาดเริ่มต้นที่ใช้ในการรักษา ครั้งละ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง ขึ้นอยู่กับการตอบสนองและการทนต่อยาของผู้ป่วย ขนาดยาอาจเพิ่มได้ถึง 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง

การเปลี่ยนแปลงขนาดยาดด้วยการเพิ่มหรือลดสามารถทำได้ครั้งละไม่เกิน 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง ทุกๆ 2 สัปดาห์ ควรใช้ขนาดยาที่น้อยที่สุดที่คงไว้ซึ่งประสิทธิภาพในการรักษา

ขนาดที่ใช้ในเด็กที่มีน้ำหนักตัว 50 กิโลกรัมหรือมากกว่าขึ้นไปให้ใช้เท่ากับในผู้ใหญ่

ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้เด็กและวัยรุ่น

น้ำหนักตัว	ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้นการรักษา: 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง	ขนาดยาสูงสุด: 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง
15 กิโลกรัม ⁽¹⁾	150 มิลลิกรัม (1.5 มิลลิลิตร) วันละ 2 ครั้ง	450 มิลลิกรัม (4.5 มิลลิลิตร) วันละ 2 ครั้ง
20 กิโลกรัม ⁽¹⁾	200 มิลลิกรัม (2 มิลลิลิตร) วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม (6 มิลลิลิตร) วันละ 2 ครั้ง
25 กิโลกรัม	250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	750 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
ตั้งแต่ 50 กิโลกรัม ⁽²⁾	500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	1,500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

⁽¹⁾ เด็กน้ำหนักตัว 25 กิโลกรัม หรือน้อยกว่า ควรเริ่มต้นการรักษาด้วย Levetiracetam ชนิดน้ำสำหรับรับประทาน 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

⁽²⁾ ขนาดที่ใช้ในเด็ก และวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 50 กิโลกรัม ขึ้นไปให้ใช้เท่ากับในผู้ใหญ่

ต้องเลือกใช้ยาในรูปแบบที่เหมาะสม เพื่อให้แน่ใจว่าขนาดยาถูกต้อง

➤ **ผู้สูงอายุ:**

แนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุตามสภาพการทำงานของไต

➤ **ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง:**

ต้องปรับขนาดยาต่อวันในแต่ละบุคคลตามสภาพการทำงานของไต

สำหรับผู้ใหญ่ โปรดดูตารางข้างล่างนี้และปรับขนาดยาตามที่แนะนำ ซึ่งการใช้ตารางดังกล่าว จำเป็นต้องประมาณค่า creatinine clearance (CLcr) ของผู้ป่วยเป็น มิลลิลิตร/นาที

ค่า creatinine clearance เป็น มิลลิลิตร/นาที อาจประมาณได้จาก serum creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) สำหรับผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 50 กิโลกรัมขึ้นไป โดยคำนวณด้วยสูตรต่อไปนี้

$$\text{CLcr (มิลลิลิตร/นาที)} = \frac{[140 - \text{อายุ (ปี)}] \times \text{น้ำหนัก (กิโลกรัม)}}{72 \times \text{serum creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)}} \times (0.85 \text{ สำหรับสตรี})$$

ค่า CLcr จะถูกปรับตามพื้นที่ผิวของร่างกาย (BSA) ดังนี้

$$\text{CLcr (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)} = \frac{\text{CLcr (มิลลิลิตร/นาที)}}{\text{พื้นที่ผิวของร่างกายผู้ป่วย (ตารางเมตร)}} \times (1.73)$$

ตารางปรับขนาดยาของผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่และวัยรุ่นน้ำหนัก 50 กิโลกรัมขึ้นไปที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

กลุ่มผู้ป่วย	Creatinine clearance (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)	ขนาดยาและความถี่ในการใช้ยา
ปกติ	> 80	500-1,500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
อาการน้อย	50-79	500-1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
อาการปานกลาง	30-49	250-750 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
อาการหนัก	< 30	250-500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
ผู้ป่วยที่เป็นโรคไต ในขั้นสุดท้ายที่ต้องล้างไต ⁽¹⁾	-	500-1,000 มิลลิกรัม วันละครั้ง ⁽²⁾

⁽¹⁾ แนะนำให้ใช้ขนาดยา 750 มิลลิกรัม เป็น loading dose ในวันแรกของการรักษาด้วยยา Levetiracetam

⁽²⁾ แนะนำให้ใช้ขนาดยา 250-500 มิลลิกรัม เป็นขนาดยาเสริม (supplemental dose) หลังการล้างไต

สำหรับเด็กที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จำเป็นต้องปรับขนาดยา Levetiracetam ตามสภาพการทำงานของไต เนื่องจากการกำจัดยา Levetiracetam จะสัมพันธ์กับการทำงานของไต

คำแนะนำนี้มาจากการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่การทำงานของไตบกพร่อง

ค่า creatinine clearance เป็น มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร อาจประมาณได้จาก serum creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) สำหรับวัยรุ่นระยะต้น และเด็กสามารถใช้สูตรต่อไปนี้ (Schwartz formula)

$$CLCr \text{ (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)} = \frac{\text{ส่วนสูง (เซนติเมตร)} \times ks}{\text{serum creatinine (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)}}$$

Ks = 0.55 ในเด็กอายุน้อยกว่า 13 ปี และในวัยรุ่นสตรี; ks = 0.7 ในวัยรุ่นชาย

ตารางปรับขนาดยาของผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นน้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัมที่การทำงานของไตบกพร่อง

กลุ่มผู้ป่วย	Creatinine clearance (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)	ขนาดยาและความถี่ในการใช้ยา ⁽¹⁾ เด็กและวัยรุ่นน้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัม
ปกติ	> 80	10-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (0.10-0.30 มิลลิลิตร/กิโลกรัม) วันละ 2 ครั้ง
อาการน้อย	50-79	10-20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (0.10-0.20 มิลลิลิตร/กิโลกรัม) วันละ 2 ครั้ง
อาการปานกลาง	30-49	5-15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (0.05-0.15 มิลลิลิตร/กิโลกรัม) วันละ 2 ครั้ง
อาการหนัก	< 30	5-10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (0.05-0.10 มิลลิลิตร/กิโลกรัม) วันละ 2 ครั้ง
ผู้ป่วยที่เป็นโรคไต ในขั้นสุดท้ายที่ต้องล้างไต	-	10-20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (0.10-0.20 มิลลิลิตร/กิโลกรัม) วันละครั้ง ^(*)

⁽¹⁾ ควรใช้ Levetiracetam ชนิดน้ำสำหรับรับประทาน สำหรับขนาดยาที่น้อยกว่า 250 มิลลิกรัม สำหรับขนาดยาที่ไม่ใช่ทิวคูณของ 250 มิลลิกรัม โดยขนาดยาที่แนะนำไม่สามารถให้ได้โดยการรับประทานยาเม็ด และสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดได้

^(*) แนะนำให้ใช้ขนาดยา 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (0.15 มิลลิลิตร/กิโลกรัม) เป็น loading dose ในวันแรกของการรักษาด้วยยา Levetiracetam

^(**) แนะนำให้ใช้ขนาดยา 5-10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (0.05-0.10 มิลลิลิตร/กิโลกรัม) เป็นขนาดยาเสริม (supplemental dose) หลังการล้างไต

➤ ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง:

ไม่ต้องปรับขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรง ค่า creatinine clearance อาจทำให้การประเมินความบกพร่องของไตต่ำกว่าที่เป็นจริงได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้ลดขนาดของ maintenance dose ต่อวันลง 50% เมื่อ creatinine clearance น้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร

7. วิธีการใช้ยา

อีพิแทม 500 เป็นยาชนิดรับประทาน โดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้ออาหาร ^[1,4]

8. ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา levetiracetam หรืออนุพันธ์ pyrrolidone อื่นๆ ^[1, 2]

9. คำเตือนและข้อควรระวัง

1) อาการทางจิตเวช: โรคจิต หวาดระแวง ภาพหลอน และอาการทางพฤติกรรม (รวมถึงก้าวร้าว กระสับกระส่าย โกรธ วิดกกังวล เฉยเมย สับสน บุคลิกวิปลาส ภาวะซึมเศร้า ความอ่อนไหวทางอารมณ์ ความไม่เป็นมิตร อาการอยู่ไม่นิ่ง ความหงุดหงิด ความกังวลใจ โรคประสาท และความผิดปกติทางบุคลิกภาพ) อาจเกิดขึ้นได้ อาจจำเป็นต้องลดขนาดยาหรือหยุดยา ^[4]

2) มีความคิดฆ่าตัวตาย: การวิเคราะห์แบบรวมของการทดลองที่เกี่ยวข้องกับยากันชักหลายชนิด โดยไม่คำนึงถึงข้อบ่งชี้ แสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของความคิดหรือพฤติกรรมฆ่าตัวตาย (อัตราการเกิด คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา 0.43% เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 0.24%) ความเสี่ยงที่สังเกตได้แต่แรก 1 สัปดาห์หลังจากได้รับยาครั้งแรก และดำเนินต่อไปตลอดระยะเวลาของการทดลอง (การทดลองส่วนใหญ่ใช้เวลา 24 สัปดาห์หรือน้อยกว่า) ติดตามผู้ป่วยทุกรายเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมที่อาจบ่งชี้ถึงความคิดฆ่าตัวตายหรือภาวะซึมเศร้า โดยแจ้งผู้ให้บริการด้านสุขภาพทันทีหากมีอาการเกิดขึ้น ^[4]

3) การถอนยา: ไม่ควรหยุดยากันชักอย่างทันที เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่จะเพิ่มความเสี่ยงในการชัก ควรค่อยๆ ลดขนาดยาลงทีละน้อยเพื่อลดโอกาสที่จะเกิดความเสี่ยงในการชักเพิ่มขึ้น ยกเว้นเกี่ยวกับความปลอดภัยในการใช้ยาที่จำเป็นจะต้องถอนยาอย่างรวดเร็ว ^[4]

4) ภาวะไตทำงานบกพร่อง: ระวังการให้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสม ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่รักษาด้วยการฟอกเลือดแนะนำให้ใช้ยาสูตร immediate-release แทนการใช้ยาสูตร extended-release ^[4]

5) ผลต่อโลหิตวิทยา: มีการลดลงของจำนวนเม็ดเลือดแดง, hemoglobin, hematocrit, จำนวนเม็ดเลือดขาวและ neutrophils มีรายงานกรณีการเกิด eosinophilia, agranulocytosis และ lymphocytosis ^[4]

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 47) ^[6]

1. ยานี้อาจทำให้ง่วงซึม จึงไม่ควรขับขี่ยานยนต์หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร และไม่ควรดื่มสุราหรือสิ่งที่มีแอลกอฮอล์ผสมอยู่ขณะใช้ยานี้

2. ยานี้อาจทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือด

3. ห้ามใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์ เพราะอาจทำให้ทารกพิการได้

4. ควรระวังการให้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับ โรคไต

10. อันตรกิริยากับยาอื่นๆ ^[1]

1) การให้ยา levetiracetam ร่วมกับยากันชักอื่นๆ เช่น carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, primidone, valproic acid ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา levetiracetam

2) การให้ยา levetiracetam ร่วมกับ digoxin ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ (เช่น ผลต่อการเต้นของหัวใจ) ของยา digoxin รวมถึงยา digoxin ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา levetiracetam

3) การให้ยา levetiracetam ร่วมกับยากุมกำเนิดชนิดรับประทาน ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยากุมกำเนิดชนิดรับประทาน

4) การให้ยา levetiracetam ร่วมกับ probenecid ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา levetiracetam แต่ทำให้ระดับคงที่ของความเข้มข้นในพลาสมาของสารเมตาบอไลต์หลักที่ไม่ออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นประมาณสองเท่า เนื่องจากการขจัดยา ลดลง 60%

5) การให้ยา levetiracetam ร่วมกับ warfarin ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ (เช่น ค่า prothrombin time) ของยา warfarin รวมถึงยา warfarin ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา levetiracetam

11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์: จัดเป็นยา Category C

อาการไม่พึงประสงค์สังเกตได้จากการศึกษาการสืบพันธุ์ของสัตว์ ยา levetiracetam ผ่านรกได้และสามารถตรวจพบได้ในทารกแรกเกิด ความเข้มข้นของยาในสายสะดือขณะคลอดมีความคล้ายคลึงกับความเข้มข้นในพลาสมาของมารดา ความเข้มข้นของยา levetiracetam ในซีรัมอาจลดลงตามความเจริญของการตั้งครรภ์ ควรระมัดระวังการใช้ยาตลอดการตั้งครรภ์และหลังคลอด ^[4]

สตรีระหว่างให้นมบุตร: ยา levetiracetam กระจายตัวเข้าสู่น้ำนมได้ เนื่องจากอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงในทารกที่ได้รับนมแม่ ควรตัดสินใจว่าหยุดให้นมบุตรหรือหยุดใช้ยา โดยคำนึงถึงความสำคัญของการใช้ยาต่อสตรีระหว่างให้นมบุตร ^[1]

12. อาการไม่พึงประสงค์ ^[5]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ

ระบบทางเดินอาหาร: เบื่ออาหาร (3% - 8%) อาเจียน (15%)

ระบบภูมิคุ้มกัน: โรคติดเชื้อ (13%)

ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก: ความหนาแน่นมวลกระดูกลดลง (70%) ปวดคอ (2% - 8%)

ระบบประสาท: อาการอ่อนแรง (15%) เวียนศีรษะ (5% - 9%) ปวดศีรษะ (14% - 19%)

จิตเวช: พฤติกรรมผิดปกติ (7% - 37.6%), หงุดหงิด (6% - 12%)

ระบบทางเดินหายใจ: ไอ (2% - 9%) เยื่อจมูกและลำคออักเสบ (7% - 15%)

อื่นๆ: เหนื่อยล้า (10% - 11%)

อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง คือ

ระบบผิวหนัง: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

ระบบเลือด: การผลิตเม็ดเลือดแดงลดลง, จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง (2.4% - 3.2%), จำนวน eosinophil เพิ่มขึ้น (8.6%), neutropenia (2.4%), pancytopenia, thrombocytopenia

ตับ: ตับวาย

ระบบภูมิคุ้มกัน: anaphylaxis

ระบบประสาท: ง่วงนอน (8% - 45%)

จิตเวช: มีความคิดฆ่าตัวตาย (0.5%) ฆ่าตัวตาย

อื่นๆ: angioedema

13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา ^[2]

อาการและอาการแสดง: อาการที่พบจากการใช้ยา Levetiracetam เกินขนาด ได้แก่ ง่วงนอน จิตใจปั่นป่วน ก้าวร้าว ระดับความรู้สึกตัวลดลง การกดระบบการหายใจ และหมดความรู้สึก

การรักษา: ยังไม่มียาแก้พิษเฉพาะเจาะจงสำหรับยา levetiracetam การแก้ไขจึงเป็นการรักษาตามอาการและอาจรวมถึงการทำ haemodialysis ซึ่งสามารถขับยา levetiracetam ออกมาได้ถึง 60% และเมตาบอลิท์ตัวหลัก 74% การให้การรักษาเพิ่มเติมควรปฏิบัติตามข้อบ่งชี้ทางคลินิกหรือตามคำแนะนำจากศูนย์พิษวิทยา (ถ้ามี)

14. สถานะการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส ^[7]

15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

รูปแบบยา: ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ขนาดบรรจุ: บรรจุในแผง PVDC-Aluminium blister แผงละ 10 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษ กล่องละ 6, 10 และ 50 แผง

16. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต



บริษัท ชุมชนเภสัชกรรม จำกัด (มหาชน)

1 ซอยคูบอน 11 ถนนคูบอน แขวงรามอินทรา เขตคันนายาว กรุงเทพฯ 10230 ประเทศไทย

โทรศัพท์: 0-2943-0935-7 แฟกซ์: 0-2510-7874

17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

7 ธันวาคม 2566

เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ

EPITAM 500

1. Product Name

EPITAM 500

2. Name and strength of active ingredient

Each film-coated tablet contains Levetiracetam 500 mg

3. Product description

Yellow, oval, biconvex film-coated tablet. One side has incision, letter “L” and “T” on each side. Another side has the figure “500”

4. Pharmacodynamic/Pharmacokinetics

4.1 Pharmacodynamic

Mechanism of action

Levetiracetam, a pyrrolidine derivative, is an anticonvulsant agent that is structurally unrelated to other currently available anticonvulsants. The mechanism of anticonvulsants action of levetiracetam is unknown.^[1]

In vitro studies show that levetiracetam affects intraneuronal Ca^{2+} levels by partial inhibition of N-type Ca^{2+} currents and by reducing the release of Ca^{2+} from intraneuronal stores. In addition it partially reverses the reductions in GABA- and glycine-gated currents induced by zinc and β -carboline. Furthermore, levetiracetam has been shown in *in vitro* studies to bind to a specific site in rodent brain tissue. This binding site is the synaptic vesicle protein 2A, believed to be involved in vesicle fusion and neurotransmitter release. Levetiracetam and related analogs show a rank order of affinity for binding to the synaptic vesicle protein 2A which correlates with the potency of their anti-seizure protection in the mouse audiogenic model of epilepsy. This finding suggests that the interaction between levetiracetam and the synaptic vesicle protein 2A seems to contribute to the antiepileptic mechanism of action of the drug.^[2]

4.2 Pharmacokinetics

Levetiracetam is readily absorbed from the gastrointestinal tract with a bioavailability of almost 100%, peak plasma concentrations usually occur within 1.3 hours of oral doses and steady state after 2 days. Plasma protein binding is minimal at less than 10%. Levetiracetam is not extensively metabolised; about 25% of a dose is metabolised by hydroxylation to inactive metabolites. Around 95% of a dose is excreted as unchanged drug and metabolites in the urine. The plasma elimination

half-life has been reported to be about 7 hours in adults and children aged 12 years and over; the half-life may be shorter in younger children. Levetiracetam is distributed into breast milk.^[3]

5. Indication

Levetiracetam is indicated as monotherapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalization in adults and adolescents from 16 years of age with newly diagnosed epilepsy.^[2]

Levetiracetam is indication as adjunctive therapy in the treatment of:

- partial onset seizures with or without secondary generalization in adults, adolescents and children from 4 years of age with epilepsy.^[2]
- myoclonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with juvenile myoclonic epilepsy.^[2, 4]
- primary generalized tonic-clonic seizures in adults, adolescents and children from 6 years of age with idiopathic generalized epilepsy.^[2, 4]

6. Recommended Dose ^[2]

➤ Adult:

Monotherapy

Adults and adolescents from 16 years of age

The recommended starting dose is 250 mg twice daily which should be increased to an initial therapeutic dose of 500 mg twice daily after 2 weeks. The dose can be further increased by 250 mg twice daily every two weeks depending upon the clinical response. The maximum dose is 1,500 mg twice daily.

Add-on therapy

Adults (≥18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more

The initial therapeutic dose is 500 mg twice daily. This dose can be started on the first day of treatment. Depending upon the clinical response and tolerance, the daily dose can be increased up to 1,500 mg twice daily. Dose changes can be made in 500 mg twice daily increases every two to four weeks.

➤ Children:

The physician should prescribe the most appropriate pharmaceutical form, presentation and strength according to age, weight and dose.

The tablet formulation is not adapted for use in children under the age of 6 years. Levetiracetam oral solution is preferred formulation for use in this population.

In addition, the available dose strengths of the tablets are not appropriate for initial treatment in children weighing less than 25 kg, for patients unable to swallow tablets or for the administration of doses below 250 mg. In all of the above cases levetiracetam oral solution should be used.

Monotherapy

The safety and efficacy of levetiracetam in children and adolescents below 16 years as monotherapy treatment have not been established.

There are no data available.

Add-on therapy for children (4 to 11 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing less than 50 kg

Levetiracetam oral solution is the preferred formulation for use in children under the age of 6 years.

For children 6 years and above, levetiracetam oral solution should be used for doses under 250 mg, for doses not multiple of 250 mg when dosing recommendation is not achievable by taking multiple tablets and for patients unable to swallow tablets.

The initial therapeutic dose is 10 mg/kg twice daily.

Depending upon the clinical response and tolerability, the dose can be increased up to 30 mg/kg twice daily.

Dose changes should not exceed increments or decrements of 10 mg/kg twice daily every two weeks. The lowest effective dose should be used.

Dose in children 50 kg or greater is the same as in adults.

Dose recommendations for children and adolescents:

Weight	Starting dose: 10 mg/kg twice daily	Maximum dose: 30 mg/kg twice daily
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) twice daily	450 mg (4.5 ml) twice daily
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) twice daily	600 mg (6 ml) twice daily
25 kg	250 mg twice daily	750 mg twice daily
From 50 kg ⁽²⁾	500 mg twice daily	1,500 mg twice daily

⁽¹⁾ Children 25 kg or less should preferably start the treatment with levetiracetam 100 mg/ml oral solution.

⁽²⁾ Dose in children and adolescents 50 kg or more is the same as in adults.

Adequate presentation must be used to ensure the accuracy of the dosing.

➤ **Elderly:**

Adjustment of the dose is recommended in elderly patients with compromised renal function.

➤ **Renal impairment:**

The daily dose must be individualised according to renal function.

For adult patients, refer to the following table and adjust the dose as indicated. To use this dosing table, an estimate of the patient's creatinine clearance (CLcr) in mL/min is needed.

The CLcr in mL/min may be estimated from serum creatinine (mg/dL) determination, for adults and adolescents weighing 50 kg or more, using the following formula:

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{[140 - \text{age (year)}] \times \text{weight (kg)} \quad (\times 0.85 \text{ for women})}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}}$$

Then CLcr is adjusted for body surface area (BSA) as follows:

$$\text{CLcr (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{BSA subject (m}^2\text{)}} \times (1.73)$$

Dosing adjustment for adult and adolescent patients weighing more than 50 kg with impaired renal function

Group	Creatinine clearance (mL/min/1.73 m ²)	Dosage and frequency
Normal	>80	500 to 1,500 mg twice daily
Mild	50-79	500 to 1,000 mg twice daily
Moderate	30-48	250 to 750 mg twice daily
Severe	<30	250 to 500 mg twice daily
End-stage renal disease patients undergoing dialysis ⁽¹⁾	-	500 to 1,000 mg once daily ⁽²⁾

⁽¹⁾ A 750 loading dose is recommended on the first day of treatment with levetiracetam.

⁽²⁾ Following dialysis, a 250 to 500 mg supplemental dose is recommended.

For children with renal impairment, levetiracetam dose needs to be adjusted based on the renal function as levetiracetam clearance is related to renal function.

This recommendation is based on a study in adult renally impaired patients.

The CLcr in mL/min/1.73 m² may be estimated from serum creatinine (mg/dL) determination using, for young adolescents and children using the following formula (Schwartz formula):

$$\text{CLcr (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Height (cm)} \times \text{ks}}{\text{Serum creatinine (mg/dL)}}$$

ks = 0.55 in children to less than 13 years and in adolescent female; ks = 0.7 in adolescent male

Dosing adjustment for adult and adolescent patients weighing less than 50 kg with impaired renal function

Group	Creatinine clearance (ml/min/1.73 m ²)	Dose and frequency ⁽¹⁾ : Children and adolescents weighing less than 50 kg
Normal	>80	10 to 30 mg/kg (0.10 to 0.30 ml/kg) twice daily
Mild	50-79	10 to 20 mg/kg (0.10 to 0.20 ml/kg) twice daily
Moderate	30-48	5 to 15 mg/kg (0.05 to 0.15 ml/kg) twice daily
Severe	<30	5 to 10 mg/kg (0.05 to 0.10 ml/kg) twice daily
End-stage renal disease patients undergoing dialysis	-	10 to 20 mg/kg (0.10 to 0.20 ml/kg) once daily ^{(*)(**)}

⁽¹⁾ Levetiracetam oral solution should be used for doses under 250 mg, for doses not multiple of 250 mg when dosing recommendation is not achievable by taking multiple tablets and for patients unable to swallow tablets

^(*) A 15 mg/kg (0.15 ml/kg) loading dose is recommended on the first day of treatment with levetiracetam.

^(**) Following dialysis, a 5 to 10 mg/kg (0.05 to 0.10 ml/kg) supplemental dose is recommended.

➤ Hepatic impairment:

No dose adjustment is needed in patients with mild to moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, the creatinine clearance may underestimate the renal insufficiency. Therefore a 50% reduction of the daily maintenance dose is recommended when the creatinine clearance is < 60 ml/min/1.73 m².

7. Mode of Administration

EPITAM 500 is administered orally without regard to food. ^[1, 4]

8. Contraindication

- Levetiracetam is contraindicated in patients with known hypersensitivity to the drug or other pyrrolidone derivatives. ^[1, 2]

9. Warning and Precaution

1) Psychiatric symptoms: Psychosis, paranoia, hallucinations and behavioral symptoms (including aggression, agitation, anger, anxiety, apathy, confusion, depersonalization, depression, emotional lability, hostility, hyperkinesias, irritability, nervousness, neurosis, and personality disorder) may occur; dose reduction or discontinuation may be required. ^[4]

2) Suicidal ideation: Pooled analysis of trials involving various antiepileptics (regardless of indication) showed an increased risk of suicidal thoughts/behavior (incidence rate: 0.43% treated patients compared to 0.24% of patients receiving placebo); risk observed as early as 1 week after initiation and continued through duration of trials (most trials 24 weeks or less). Monitor all patients for notable

changes in behavior that might indicate suicidal thoughts or depression; notify health care provider immediately if symptoms occur.^[4]

3) Withdrawal: Anticonvulsants should not be discontinued abruptly of the possibility of increasing seizure frequency; therapy should be withdrawn gradually to minimize the potential of increased seizure frequency, unless safety concerns require a more rapid withdrawal.^[4]

4) Renal function impairment: Use caution with renal impairment; dosage adjustment may be necessary. In patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis, it is recommended that immediate-release formulations be used instead of extended-release formulations.^[4]

5) Hematologic effects: Decreases in red blood cell counts, hemoglobin, hematocrit, white blood cell counts and neutrophils have been observed. Case of eosinophilia, agranulocytosis, and lymphocytosis have also been reported.^[4]

10. Interactions with Other Medication ^[1]

1) Concomitant use of levetiracetam and other anticonvulsants (e.g., carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, primidone, valproic acid) does not appear to affect the pharmacokinetics of levetiracetam.

2) Concomitant use of levetiracetam and digoxin does not appear to affect the pharmacokinetics or pharmacodynamics (e.g., cardiac rhythm effects) of digoxin; digoxin also does not affect the pharmacokinetics of levetiracetam.

3) Concomitant use of levetiracetam and oral contraceptives does not appear to affect the pharmacokinetics of oral contraceptives.

4) Concomitant use of levetiracetam and probenecid does not effect on levetiracetam pharmacokinetics was observed, but steady-state plasma concentrations of the principal inactive metabolite were approximately doubled due to a 60% reduction in renal clearance.

5) Concomitant use of levetiracetam and warfarin does not appear to affect the pharmacokinetics or pharmacodynamics (e.g., prothrombin time) of warfarin; warfarin also does not affect the pharmacokinetics of levetiracetam.

11. Pregnancy and Lactation

Pregnancy: Category C

Adverse events have been observed in animal reproduction studies. Levetiracetam crosses the placenta and can be detected in the neonate at birth. Concentrations in the umbilical cord at delivery are similar to those in the maternal plasma. Serum concentrations of levetiracetam may decreased as pregnancy progress; monitor carefully throughout pregnancy and postpartum.^[4]

Lactation: levetiracetam is distributed into milk. Because of the potential for serious adverse reactions to levetiracetam in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or the drug, taking into account the importance of the drug to the woman.^[1]

12. Undesirable Effects ^[5]

Common

Gastrointestinal: loss of appetite (3% to 8%), vomiting (15%)

Immunologic: infectious disease (13%)

Musculoskeletal: decreased bone mineral density (70%), neck pain (2% to 8%)

Neurologic: asthenia (15%), dizziness (5% to 9%), headache (14% to 19%)

Psychiatric: abnormal behavior (7% to 37.6%), irritability (6% to 12%)

Respiratory: cough (2% to 9%), nasopharyngitis (7% to 15%)

Other: fatigue (10% to 11%)

Serious

Dermatologic: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

Hematologic: decreased erythrocyte production, decreased white blood cell count (2.4% to 3.2%), eosinophil count raised (8.6%), neutropenia (2.4%), pancytopenia, thrombocytopenia

Hepatic: liver failure

Immunologic: anaphylaxis

Neurologic: somnolence (8% to 45%)

Psychiatric: suicidal intent (0.5%), suicide

Other: Angioedema

13. Overdose and Treatment ^[2]

Symptom and signs: somnolence, agitation, aggression, depressed level of consciousness, respiratory depression and coma were observed with levetiracetam overdoses.

Treatment: There is no specific antidote for levetiracetam. Treatment of an overdose will be symptomatic and may include haemodialysis. The dialyser extraction efficiency is 60% for levetiracetam and 74% for the primary metabolite. Further management should be as clinically indicated or as recommended by the national poisons centre, where available.

14. Storage Condition

Store below 30 °C ^[7]

15. Dosage Forms and Packaging Available

Dosage forms: Film-coated tablets

Packaging Available: 10 tablets in PVDC-Aluminium blister pack, which packed in carton box of 6, 10, 50 blisters.

16. Name and Address of Manufacturer



COMMUNITY PHARMACY PUBLIC COMPANY LIMITED

1 Soi Khubon 11, Ramintra, Kannayao, Bangkok 10230 Thailand

Tel. 0-2943-0935-7 Fax. 0-2510-7874

17. Date of revision of package insert

December 7th, 2023