

**ชื่อผลิตภัณฑ์**

อินทிரาคีแทม

**ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ**

แต่ละเม็ดประกอบด้วยเลวีไทรากลูตาไมด์ 250, 500 หรือ 1000 มิลลิกรัม

**ลักษณะของผลิตภัณฑ์**

อินทிரาคีแทม (250 มก.): เม็ดรูปยาวรี ฐานเคลือบฟิล์มสีฟ้า ด้านหนึ่งมีขีดแบ่งครึ่งเม็ดยา อีกด้านหนึ่งเรียบ

อินทிரาคีแทม (500 มก.): เม็ดรูปยาวรี ฐานเคลือบฟิล์มสีเหลือง ด้านหนึ่งมีขีดแบ่งครึ่งเม็ดยา อีกด้านหนึ่งเรียบ

อินทிரาคีแทม (1000 มก.): เม็ดรูปยาวรี ฐานเคลือบฟิล์มสีขาว ด้านหนึ่งมีขีดแบ่งครึ่งเม็ดยา อีกด้านหนึ่งเรียบ

**รายการส่วนประกอบที่ไม่ใช่ตัวยาสำคัญ (List of excipients)****เม็ดยา**

Crospovidone (type B) (E1202), Povidone K30, Silica, colloidal anhydrous (E551), Magnesium stearate (E470b)

**ส่วนที่เคลือบเม็ดยา**

อินทிரาคีแทม (250 มก.): Hypromellose (E464), Macrogol/PEG400 (E1521), Titanium dioxide (E171), Talc (E553b), Indigo carmine aluminium lake (E132)

อินทிரาคีแทม (500 มก.): Hypromellose (E464), Macrogol/PEG400 (E1521), Titanium dioxide (E171), Talc (E553b), Iron oxide yellow (E172)

อินทிரาคีแทม (1000 มก.): Hypromellose (E464), Macrogol/PEG400 (E1521), Titanium dioxide (E171), Talc (E553b)

**เภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์****เภสัชพลศาสตร์****การจัดกลุ่มทางเภสัชวิทยาตามการรักษา**

ยาต้านการชัก

ATC code: N03AX14

## กลไกการออกฤทธิ์

ยาเลวีโทราซีแอมซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์เป็นอนุพันธ์ของ pyrrolidone (S-enantiomer ของ  $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide) ซึ่งไม่มีความสัมพันธ์ทางเคมีกับยาต้านลมชักอื่น ๆ ที่มีอยู่ก่อน

กลไกการออกฤทธิ์ของยาเลวีโทราซีแอมยังไม่ทราบแน่ชัด การทดลอง *in vitro* และ *in vivo* เสนอแนะว่ายาละวีโทราซีแอมไม่ได้เปลี่ยนแปลงลักษณะเฉพาะพื้นฐานของเซลล์และการสื่อสารประสาทตามปกติ

การศึกษา *in vitro* แสดงว่ายาละวีโทราซีแอมมีผลต่อ intraneuronal  $Ca^{2+}$  levels โดยยับยั้ง N-type  $Ca^{2+}$  currents บางส่วน และโดยลดการปลดปล่อย  $Ca^{2+}$  จาก intraneuronal stores นอกจากนี้ยังทำให้มีการย้อนกลับบางส่วนของการลดลงของ GABA- และ glycine-gated currents ซึ่งเห็นยวนำโดย zinc และ  $\beta$ -carbolines ยาเลวีโทราซีแอมยังแสดงให้เห็นในการศึกษา *in vitro* ว่าจับกับบริเวณเฉพาะในเนื้อเยื่อสมองของสัตว์กัดแทะ บริเวณที่จับนี้คือ synaptic vesicle protein 2A ซึ่งเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ vesicle fusion และการปลดปล่อยสารสื่อประสาท ยาเลวีโทราซีแอมและสารที่คล้ายกันแสดงลำดับของความชอบในการจับกับ synaptic vesicle protein 2A ซึ่งเกี่ยวข้องกับความแรงของการต้านการชักของยาใน audiogenic model ของการชักในหนู mouse การค้นพบนี้ เสนอแนะว่าอันตรกิริยาของยาเลวีโทราซีแอมและ synaptic vesicle protein 2A น่าจะเป็นกลไกการออกฤทธิ์ต้านการชักของยา

## ผลทางเภสัชพลศาสตร์

ยาเลวีโทราซีแอมชักนำให้เกิดการป้องกันการชักในตัวแบบการชักหลายชนิดในสัตว์ ซึ่งมีรูปแบบการชักแบบ partial และ primary generalized โดยไม่มี pro-convulsant effect เมตาบอลิซึมหลักของยาไม่มีฤทธิ์ในมนุษย์ การออกฤทธิ์ทั้งในสภาวะการชักแบบ partial และ generalised (epileptiform discharge/photoparoxysmal response) ยืนยันการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้อย่างกว้างขวาง (broad spectrum) ของยาเลวีโทราซีแอม

## เภสัชจลนศาสตร์

เลวีโทราซีแอมเป็นสารประกอบที่มีการละลายและซึมผ่านได้ดี เภสัชจลนศาสตร์ของยาเป็นแบบเส้นตรง โดยมีความแปรผันในตัวบุคคลและระหว่างบุคคลต่ำ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของการชจัดยาหลังจากให้ยาซ้ำ เภสัชจลนศาสตร์ของยาเลวีโทราซีแอมจะเพิ่มขึ้นกับเวลา ยืนยันได้จากการให้ยาขนาด 1,500 มก. โดยหยดเข้าทางเส้นเลือดดำ เป็นเวลา 4 วัน วันละ 2 ครั้ง ไม่พบว่ามีความแตกต่างระหว่างเพศ เชื้อชาติ หรือวงจรมของร่างกายในแต่ละวัน (circadian) ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาจะคล้ายคลึงกันในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วยโรคลมชัก

เนื่องจากยามีการดูดซึมอย่างสมบูรณ์และเป็นแบบเส้นตรง สามารถทำนายระดับยาในพลาสมาเป็น มก./น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ได้จากขนาดรับประทานของยาเลวีโทราซีแอม ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องติดตามระดับยาเลวีโทราซีแอมในพลาสมา

พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างความเข้มข้นของยาในน้ำลายและพลาสมาในผู้ใหญ่และเด็ก (อัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของยาในน้ำลาย/พลาสมาอยู่ในช่วง 1-1.7 สำหรับตำรับยาเม็ดและหลังจากให้ยาน้ำสำหรับรับประทานไปแล้ว 4 ชม.)

เภสัชจลนศาสตร์หลังจากให้ยาโดยการรับประทานได้มาจากการศึกษาเลวีโทราซีแอมขนาด 1,500 มก. เจือจางใน 100 มล. ของตัวทำละลายที่เข้ากันได้แล้วให้ยาโดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลานานกว่า 15 นาที จะเทียบเท่ากับยาเลวีโทราซีแอมชนิดรับประทานขนาด 1,500 มก. (ชนิดเม็ด 500 มก. 3 เม็ด)

มีการประเมิน การให้ยานิตยดหยดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาดสูงถึง 4,000 มก. โดยเจ็จางใน 0.9% โซเดียมคลอไรด์ 100 มล. เป็นเวลา 15 นาที และให้ยาขนาดสูงถึง 2,500 มก. โดยเจ็จางใน 0.9% โซเดียมคลอไรด์ 100 มล. เป็นเวลา 5 นาที พบว่ารายละเอียดด้านเภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัย ไม่ได้ระบุข้อกังวลด้านความปลอดภัยใด ๆ

#### การดูดซึม

ยาเลวีโทราซีแทมถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วหลังจากให้ยาโดยการรับประทาน ค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ของการรับประทานใกล้เคียง 100% ระดับยาจะถึงความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา ( $C_{max}$ ) ที่ 1.3 ชม. หลังจากให้ยา และจะถึงระดับคงที่หลังจาก 2 วัน เมื่อให้ยารวันละ 2 ครั้ง โดยปกติ ความเข้มข้นสูงสุดเป็น 31 และ 43 มก./มล. หลังจากให้ยา 1,000 มก. เพียงครั้งเดียว และให้ยา 1,000 มก. วันละ 2 ครั้ง ซ้ำหลายครั้ง ตามลำดับ ปริมาณการดูดซึมไม่ขึ้นกับขนาดยา และไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยอาหาร

#### การกระจายยา

ไม่มีข้อมูลการกระจายยาในเนื้อเยื่อแต่ละชนิดของมนุษย์ ทั้งยาเลวีโทราซีแทมและเมตาบอไลต์หลักของยาไม่ได้จับกับโปรตีนในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ (<10%) ปริมาตรการกระจายยาของเลวีโทราซีแทมมีค่าประมาณ 0.5-0.7 ลิตร/กิโลกรัม ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับปริมาตรของน้ำทั้งหมดในร่างกาย

จากการสังเกตในผู้ป่วย 17 รายที่ได้รับยานิตยดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว ขนาด 1,500 มก. เป็นเวลา 15 นาที ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา ( $C_{max}$ ) เท่ากับ  $51 \pm 19$  ไมโครกรัม/มล. (ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

#### เมตาบอลิซึม

ยาเลวีโทราซีแทมถูกเมตาบอไลส์ในมนุษย์ไม่ค่อยมาก กลไกการเกิดเมตาบอลิซึมหลัก (24% ของขนาดยา) คือ การเกิด enzymatic hydrolysis ของกลุ่ม acetamide การเกิดเมตาบอไลต์ตัวหลัก คือ ucb L057 ไม่ได้เกิดจาก cytochrome P450 isoforms ของตัวการเกิด hydrolysis ของกลุ่ม acetamide สามารถตรวจพบได้ในเนื้อเยื่อหลายชนิด รวมทั้งเซลล์เม็ดเลือด สารเมตาบอไลต์ ucb L057 ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

นอกจากนี้ยังพบเมตาบอไลต์รอง 2 ตัว ตัวหนึ่งเกิดจาก hydroxylation ของ pyrrolidone ring (1.6% ของขนาดยา) และอีกตัวหนึ่งเกิดจากการเปิดออกของ pyrrolidone ring (0.9% ของขนาดยา)

ส่วนประกอบอื่น ๆ ที่ไม่สามารถระบุชนิดได้มีเพียง 0.6% ของขนาดยา

ไม่พบการเปลี่ยนแปลงไปมาของ enantiomeric ของทั้งยาเลวีโทราซีแทมและเมตาบอไลต์หลักของยาในการศึกษา *in vivo*

ในการศึกษา *in vivo* ยาเลวีโทราซีแทมและเมตาบอไลต์หลักของยาแสดงให้เห็นว่าไม่ยับยั้งฤทธิ์ของ cytochrome P450 isoforms หลักๆ ในตับของมนุษย์ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 และ 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 และ UGT1A6) และ epoxide hydroxylase นอกจากนี้ ยาเลวีโทราซีแทมไม่มีผลต่อการเกิด glucuronidation ของ valproic acid ใน *in vitro*

ในเซลล์เพาะเลี้ยง hepatocyte ของมนุษย์ ยาเลวีโทราซีแทมมีผลน้อยหรือไม่มีผลต่อ CYP1A2, SUL1E1 หรือ UGT1A1 ยาเลวีโทราซีแทมทำให้เกิดการเหนี่ยวนำ CYP2B6 และ CYP3A4 เล็กน้อย จากข้อมูล *in vitro* และข้อมูลอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ ใน *in vivo* กับยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน digoxin และ warfarin แสดงให้เห็นว่า ไม่น่าจะมีผลต่อการเหนี่ยวนำเอนไซม์อย่างมีนัยสำคัญที่คาดว่าจะเกิดใน *in vivo* ดังนั้นไม่น่าจะมีอันตรกิริยาระกว่าเลวีโทราซีแทมกับสารประกอบอื่น ๆ

### การกำจัดยา

ค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาในผู้ใหญ่ คือ 7+1 ชม. และไม่ถูกเปลี่ยนแปลงจากขนาดยา วิธีการให้ยาหรือการให้ยาซ้ำหลายครั้ง ค่าเฉลี่ย (mean) ของการขจัดยาทั้งหมดออกจากร่างกาย คือ 0.96 มล./นาที่/กิโลกรัม

เส้นทางหลักของการขับถ่ายยา คือ ทางปัสสาวะโดยเฉลี่ย (mean) 95% ของขนาดยาจะถูกขับถ่ายออกทางนี้ (ประมาณ 93% ของขนาดยาถูกขับถ่ายภายใน 48 ชม.) มีการขับถ่ายทางอุจจาระเพียง 0.3% ของขนาดยา

การขับถ่ายสะสมของยาเลวีโทราซีแทมและเมตาบอไลต์หลักของยาทางปัสสาวะเป็น 66% และ 24% ของขนาดยา ตามลำดับ ในช่วง 48 ชม. แรก การขจัดยาทางไตของยาเลวีโทราซีแทมและ ucb L057 เป็น 0.6 และ 4.2 มล./นาที่/กิโลกรัม ตามลำดับ ซึ่งบ่งชี้ว่ายาเลวีโทราซีแทมถูกขับถ่ายโดย glomerular filtration และเกิด tubular reabsorption ตามมา เมตาบอไลต์หลักของยาก็มีการขับถ่ายโดย active tubular secretion เพิ่มเติมจาก glomerular filtration การกำจัดยาเลวีโทราซีแทมสัมพันธ์กับ creatinine clearance

### ประชากรผู้ป่วยพิเศษ

#### เด็ก (อายุ 4-12 ปี)

หลังจากให้ยาเพียงครั้งเดียว (20 มก./กิโลกรัม) แก่เด็กที่เป็นโรคลมชัก (อายุ 6-12 ปี) ค่าครึ่งชีวิตของยาเลวีโทราซีแทมเป็น 6 ชม. ค่าการขจัดยาออกจากร่างกายโดยปรับค่าตามน้ำหนักจะสูงกว่าในผู้ป่วยผู้ใหญ่ประมาณ 30% ยาเลวีโทราซีแทมถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว หลังจากให้ยาโดยการรับประทานซ้ำหลายครั้ง (20-60 มก./กิโลกรัม/วัน) แก่เด็กที่เป็นโรคลมชัก (อายุ 4-12 ปี) ความเข้มข้นในพลาสมาขึ้นสูงสุดที่ 0.5-1 ชม. หลังจากให้ยา พบว่าค่าความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาและพื้นที่ใต้กราฟเพิ่มขึ้นเป็นเส้นตรงและเป็นสัดส่วนกับขนาดยา ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาประมาณ 5 ชม. ค่าการขจัดยาออกจากร่างกาย คือ 1.1 มล./นาที่/กิโลกรัม

#### ผู้สูงอายุ

ค่าครึ่งชีวิตในผู้สูงอายุจะเพิ่มขึ้นประมาณ 40% (10-11 ชม.) ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของการทำงานของไตในคนกลุ่มนี้

#### ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

การขจัดยาออกจากร่างกายของทั้งเลวีโทราซีแทมและเมตาบอไลต์หลักของยาสัมพันธ์กับค่า creatinine clearance ดังนั้นจึงแนะนำให้ปรับขนาดสำหรับคงการรักษาต่อวันของยาเลวีโทราซีแทมตามค่า creatinine clearance ของผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง ขึ้นปานกลางและรุนแรง

ค่าครึ่งชีวิตของยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคไตระยะสุดท้ายที่ไม่สามารถขับถ่ายปัสสาวะมีค่าประมาณ 25 และ 3.1 ชม. ในช่วงระหว่างการล้างไตแต่ละครั้ง (interdialysis period) และในขณะล้างไต (intradialysis period) ตามลำดับ

ส่วนของยา (fractional removal) เลวีโทราซีแทมที่ถูกเอาออกจะเป็น 51% ในช่วงระหว่าง 4 ชม. ของการล้างไตตามปกติ

#### ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย

ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับการขจัดยาเลวีโทราซีแทมในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย และปานกลาง

ในผู้ที่การทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรง การขจัดยาเลวีโทราซีแถมจะลดลงมากกว่า 50% หากมีการทำงานของไตบกพร่องร่วมด้วย

### ข้อบ่งใช้

เลวีโทราซีแถมใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษาอาการชักชนิด partial onset ที่มีหรือไม่มี secondary generalisation ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักรายใหม่

เลวีโทราซีแถมใช้เป็นยาร่วมสำหรับการรักษา ดังต่อไปนี้

- อาการชักชนิด partial onset ที่มีหรือไม่มี secondary generalisation ในผู้ใหญ่-วัยรุ่น และเด็กอายุตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไปที่ยังเป็นโรคลมชัก
- อาการชักชนิด myoclonic ในผู้ใหญ่ และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคลมชักชนิด juvenile myoclonic
- อาการชักชนิด primary generalised tonic-clonic ในผู้ใหญ่ วัยรุ่น และเด็กอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคลมชักชนิด idiopathic generalised

### ขนาดยาที่แนะนำ

#### ผู้ใหญ่

การใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับการรักษา

ผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำให้ใช้ คือ 250 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ จากนั้นควรเพิ่มขนาดยาที่ใช้สำหรับเริ่มต้นการรักษาเป็น 500 มก. วันละ 2 ครั้ง ขนาดยาอาจเพิ่มจากเดิมได้ครั้งละ 250 มก. วันละ 2 ครั้ง ทุก ๆ 2 สัปดาห์ ขึ้นกับการตอบสนองทางคลินิก ขนาดยาสูงสุด คือ 1500 มก. วันละ 2 ครั้ง

การใช้เป็นยาร่วมสำหรับการรักษา

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

ขนาดที่ใช้สำหรับการเริ่มต้นการรักษา คือ 500 มก. วันละ 2 ครั้ง ขนาดยานี้สามารถใช้ได้ตั้งแต่วันแรกที่เริ่มการรักษา ขนาดยาต่อวันอาจเพิ่มได้ถึง 1500 มก. วันละ 2 ครั้ง ขึ้นกับการตอบสนองทางคลินิก และการทนต่อยาของผู้ป่วย การเปลี่ยนแปลงขนาดยาด้วยการเพิ่มหรือลดสามารถทำได้ครั้งละ 500 มก. วันละ 2 ครั้ง ทุก ๆ 2-4 สัปดาห์

#### เด็ก

แพทย์ควรสั่งจ่ายยาในรูปแบบและความแรงที่เหมาะสมกับอายุและน้ำหนักของผู้ป่วยและขนาดยาที่ใช้

ยาชนิดเม็ดไม่เหมาะสำหรับการใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปี ควรให้เลวีโทราซีแถมชนิดน้ำสำหรับรับประทานซึ่งเหมาะกว่าสำหรับการใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

นอกจากนี้ ขนาดความแรงของยาชนิดเม็ดก็ไม่เหมาะสำหรับใช้เริ่มต้นการรักษาในเด็กที่น้ำหนักน้อยกว่า 25 กิโลกรัม หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดได้ หรือสำหรับการใช้ยาในขนาดที่น้อยกว่า 250 มก. ในกรณีเหล่านี้ควรใช้ยาน้ำสำหรับรับประทานแทน

### การใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับการรักษา

ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลทางคลินิกของยาเลวีโทราซีแทมเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาในเด็กและวัยรุ่นที่อายุน้อยกว่า 16 ปี

### การใช้เป็นยาร่วมสำหรับการรักษา

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

เลวีโทราซีแทมชนิดน้ำสำหรับรับประทานเหมาะสำหรับการใช้ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 ปี

สำหรับเด็กที่อายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป ควรให้เลวีโทราซีแทมชนิดน้ำสำหรับรับประทานสำหรับขนาดยาที่น้อยกว่า 250 มก., สำหรับขนาดยาที่ไม่ใช่ทิวคูมของ 250 มก., สำหรับขนาดยาที่แนะนำไม่สามารถให้ได้โดยการรับประทานยาเม็ด และสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดได้

ขนาดที่ใช้เริ่มต้นการรักษาครั้งละ 10 มก./กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง

ขึ้นอยู่กับอาการตอบสนองและการทนต่อยาของผู้ป่วย ขนาดยาอาจเพิ่มได้ถึง 30 มก./กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง

การเปลี่ยนแปลงขนาดยาด้วยการเพิ่มหรือลดสามารถทำได้ครั้งละไม่เกิน 10 มก./กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง ทุก ๆ สัปดาห์ ควรใช้ขนาดยาที่น้อยที่สุดที่คงไว้ซึ่งประสิทธิภาพในการรักษา

ขนาดที่ใช้ในเด็กที่มีน้ำหนักตัว 50 กิโลกรัมหรือมากกว่าขึ้นไปให้ใช้เท่ากับในผู้ใหญ่

### ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับเด็กและวัยรุ่น

น้ำหนัก	ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้นการรักษา: 10 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง	ขนาดยาสูงสุด: 30 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง
15 กิโลกรัม <sup>(1)</sup>	150 มก. (1.5 มล.) วันละ 2 ครั้ง	450 มก. (4.5 มล.) วันละ 2 ครั้ง
20 กิโลกรัม <sup>(1)</sup>	200 มก. (2 มล.) วันละ 2 ครั้ง	600 มก. (6 มล.) วันละ 2 ครั้ง
25 กิโลกรัม	250 มก. วันละ 2 ครั้ง	750 มก. วันละ 2 ครั้ง
ตั้งแต่ 50 กิโลกรัม <sup>(2)</sup>	500 มก. วันละ 2 ครั้ง	1500 มก. วันละ 2 ครั้ง

<sup>(1)</sup>เด็กที่มีน้ำหนัก 20 กก. หรือน้อยกว่า ควรเริ่มต้นการรักษาด้วยยาเลวีโทราซีแทม ชนิดน้ำสำหรับรับประทาน 100 มก./มล.

<sup>(2)</sup>ขนาดยาที่ใช้ในเด็ก และวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 50 กิโลกรัมขึ้นไปให้ใช้เท่ากับในผู้ใหญ่

ต้องเลือกใช้ยาในรูปแบบที่เหมาะสม เพื่อให้แน่ใจว่าขนาดยาถูกต้อง

### ผู้สูงอายุ

แนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุตามสภาพการทำงานไต

### ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ต้องปรับขนาดยาต่อวันในแต่ละบุคคลตามสภาพการทำงานไต

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

ค่า creatinine clearance เป็น มล./นาที่ อาจประมาณได้จาก serum creatinine (มก./ดล.) สำหรับผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 50 กิโลกรัมขึ้นไป โดยคำนวณด้วยสูตรต่อไปนี้

$$\text{CLcr (มล./นาที่)} = \frac{[140 - \text{อายุผู้ป่วย (ปี)}] \times \text{น้ำหนัก (กก.)}}{72 \times \text{serum creatinine (มก./ดล.)}} \quad (\times 0.85 \text{ สำหรับสตรี})$$

ค่า CLcr จะถูกปรับตามพื้นที่ผิวของร่างกาย (BSA) ดังนี้

$$\text{CLcr (มล./นาที่/1.73 ตร.ม.)} = \frac{\text{CLcr (มล./นาที่)}}{\text{พื้นที่ผิวของร่างกายผู้ป่วย (ตร.ม.)}} \times (1.73)$$

ตารางปรับขนาดยาของผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่และวัยรุ่นน้ำหนัก 50 กิโลกรัมขึ้นไปที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

กลุ่มผู้ป่วย	Creatinine Clearance (มล./นาที่/1.73 ตร.ม.)	ขนาดยาและความถี่ในการใช้ยา
ปกติ	>80	500 - 1,500 มก. วันละ 2 ครั้ง
อาการน้อย	50-79	500 - 1,000 มก. วันละ 2 ครั้ง
อาการปานกลาง	30-49	250 - 750 มก. วันละ 2 ครั้ง
อาการหนัก	<30	250 - 500 มก. วันละ 2 ครั้ง
ผู้ป่วยที่เป็นโรคไต ในขั้นสุดท้ายที่ต้องล้างไต <sup>(1)</sup>	---	500-1,000 มก. วันละครั้ง <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> แนะนำให้ใช้ขนาดยา 750 มก. เป็น loading dose ในวันแรกของการรักษาด้วยยาเลวีโทราซีแอม

<sup>(2)</sup> แนะนำให้ใช้ขนาดยา 250-500 มก. เป็นขนาดยาเสริม (supplemental dose) หลังการล้างไต

สำหรับเด็กที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จำเป็นต้องปรับขนาดยาเลวีโทราซีแอมตามสภาพการทำงานของไตเนื่องจากกาการจัดยาเลวีโทราซีแอมจะสัมพันธ์กับการทำงานของไต

คำแนะนำนี้มาจากการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่การทำงานของไตบกพร่อง

ค่า creatinine clearance เป็น มล./นาที่/1.73 ตร.ม. อาจประมาณได้จาก serum creatinine (มก./ดล.) สำหรับวัยรุ่นระยะต้น และเด็กสามารถใช้สูตรต่อไปนี้ (Schwartz formula):

$$\text{CLcr (มล./นาที่/1.73 ตร.ม.)} = \frac{\text{ส่วนสูง (ซม.)} \times \text{ks}}{\text{Serum creatinine (มก./ดล.)}}$$

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

### ตารางปรับขนาดยาของผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นน้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัม ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

กลุ่มผู้ป่วย	Creatinine Clearance (มล./นาที่/1.73 ตร.ม.)	ขนาดยาและความถี่ในการใช้ยา <sup>(1)</sup> เด็กและวัยรุ่นน้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัม
ปกติ	>80	10-30 มก./กก. (0.10-0.30 มล./กก.) วันละ 2 ครั้ง
อาการน้อย	50-79	10-20 มก./กก. (0.10-0.20 มล./กก.) วันละ 2 ครั้ง
อาการปานกลาง	30-49	5-15 มก./กก. (0.05-0.15 มล./กก.) วันละ 2 ครั้ง
อาการหนัก	<30	5-10 มก./กก. (0.05-0.10 มล./กก.) วันละ 2 ครั้ง
ผู้ป่วยที่เป็นโรคไต ในขั้นสุดท้ายที่ต้อง ล้างไต	---	10-20 มก./กก. (0.10-0.20 มล./กก.) วันละครั้ง <sup>(*)</sup> <sup>(**)</sup>

<sup>(1)</sup> ควรใช้เลวีโทราซีแทม ชนิดน้ำสำหรับรับประทาน สำหรับขนาดยาที่น้อยกว่า 250 มก. สำหรับขนาดยาที่ไม่ใช้ที่วิคูมของ 250 มก. โดยขนาดยาที่แนะนำไม่สามารถให้โดยการรับประทานยาเม็ด และสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดได้

<sup>(\*)</sup> แนะนำให้ใช้ขนาดยา 15 มก./กก. (0.15 มล./กก.) เป็น loading dose ในวันแรกของการรักษาด้วยยาเลวีโทราซีแทม

<sup>(\*\*)</sup> แนะนำให้ใช้ขนาดยา 5-10 มก./กก. (0.05-0.10 มล./กก.) เป็นขนาดยาเสริม (supplemental dose) หลังการล้างไต

#### ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่ต้องปรับขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องขั้นรุนแรง ค่า creatinine clearance อาจทำให้การประเมินความบกพร่องของไตต่ำกว่าที่เป็นจริงได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้ลดขนาดของ maintenance dose ต่อวันลง 50% เมื่อ creatinine clearance น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.

#### วิธีการใช้ยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มต้องให้โดยการรับประทาน ด้วยการกลืนยาพร้อมกับน้ำในปริมาณที่เพียงพอและอาจรับประทานยาพร้อมหรือไม่พร้อมกับการกินก็ได้ โดยให้แบ่งขนาดยาต่อวันเป็นสองครั้ง ๆ ละเท่า ๆ กัน

#### ข้อห้ามใช้

ผู้ป่วยที่แพ้ยาเลวีโทราซีแทม หรืออนุพันธ์ pyrrolidone อื่น ๆ หรือส่วนประกอบตัวใดตัวหนึ่งของตำรับนี้

#### คำเตือนและข้อควรระวัง

##### การหยุดยา

เมื่อต้องหยุดยาเลวีโทราซีแทม ควรค่อย ๆ ลดขนาดยาลงทีละน้อย (เช่น ในผู้ใหญ่ และวัยรุ่นน้ำหนัก 50 กิโลกรัมขึ้นไป: ลดลง 500 มก. วันละ 2 ครั้ง ทุก ๆ 2-4 สัปดาห์; ในเด็กและวัยรุ่นที่น้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัม: ขนาดที่ลดลงไม่ควรเกินครึ่งละ 10 มก./กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง ทุก ๆ 2 สัปดาห์)



### ผู้ที่มีการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง

การบริหารยาเลวีโทราซีแทมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง อาจต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสม ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง ต้องประเมินประสิทธิภาพของการทำงานของไตก่อนเลือกขนาดยาที่จะใช้ (โปรดดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีใช้)

### อาการซึมเศร้า และ/หรือ มีความคิดที่จะทำอัตวินิบาตกรรม

มีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคซึมเศร้า (รวมถึงเลวีโทราซีแทม) มีการทำ พยายามทำ มีความคิดที่จะทำ และมีพฤติกรรมที่จะทำอัตวินิบาตกรรม จากผลการศึกษา meta-analysis ของ randomised placebo-controlled trials ของยาต้านโรคซึมเศร้าพบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเล็กน้อยที่จะเกิดความคิดที่จะทำหรือมีพฤติกรรมที่จะทำอัตวินิบาตกรรม ส่วนกลไกที่จะทำให้เกิดความเสี่ยงนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ดังนั้น ควรติดตามดูอาการแสดงของอาการซึมเศร้า และ/หรือ ความคิดที่จะทำอัตวินิบาตกรรม และพฤติกรรมของผู้ป่วย และพิจารณาให้การรักษาที่เหมาะสม ควรแนะนำผู้ป่วย (และผู้ดูแลผู้ป่วย) ให้แจ้งแพทย์ที่สั่งยาทราบเพื่อขอคำแนะนำหากมีอาการแสดงของอาการซึมเศร้า และ/หรือ มีความคิดที่จะทำอัตวินิบาตกรรม หรือมีพฤติกรรมนี้เกิดขึ้น

### ประชากรเด็ก

ยานี้ดัดเม็ดไม่เหมาะสำหรับใช้ในเด็กอายุน้อยกว่า 6 ปี

ข้อมูลการใช้ยาในเด็ก ไม่พบผลกระทบต่อการเจริญเติบโตของช่วงวัยแรกเริ่ม อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงผลในระยะยาวต่อการเรียนรู้ ความฉลาด การเจริญเติบโต การทำงานของต่อมไร้ท่อ ช่วยวัยแรกเริ่ม และความสามารถในการตั้งครรภ์และคลอดบุตรในเด็ก

### คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

1. ยานี้อาจทำให้ง่วงซึม จึงไม่ควรขับขี่ยานยนต์หรือทำงานเกี่ยวกับ เครื่องจักร และไม่ควรรดน้ำหรือสิ่งที่มีแอลกอฮอล์ผสมอยู่ขณะใช้ยานี้
2. ยานี้อาจทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือด
3. ห้ามใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์ เพราะอาจทำให้ทารกพิการได้
4. ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับ โรคไต

### อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

#### ยาต้านโรคซึมเศร้า

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกก่อนยาวางจำหน่ายบ่งชี้ว่า เลวีโทราซีแทมไม่มีผลต่อความเข้มข้นในซีรัมของยาต้านโรคซึมเศร้าที่ใช้อยู่เดิม (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin และ primidone) และยาต้านโรคซึมเศร้าเหล่านี้ก็ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเลวีโทราซีแทม

เช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ ไม่พบหลักฐานที่มีนัยสำคัญทางคลินิกของอันตรกิริยากับยาอื่นในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาเลวีโทราซีแทมขนาดสูงถึง 60 มก./กิโลกรัม/วัน

จากการประเมินแบบย้อนกลับของอันตรกิริยากับยาอื่นทางเภสัชจลนศาสตร์ในเด็กและวัยรุ่นที่เป็นโรคลมชัก (4-17 ปี) ยืนยันว่าการใช้เลวีโทราซีแทมชนิดรับประทานเป็นยาร่วมในการรักษาไม่มีผลต่อความเข้มข้นคงที่ในซีรัมของยา carbamazepine และ valproate ที่ให้ร่วมกัน อย่างไรก็ตาม พบว่าเด็กที่ได้รับยาต้านโรคลมชักที่เป็น enzyme-inducing มีการกำจัดเลวีโทราซีแทมเพิ่มขึ้น 20% แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

#### Probenecid

Probenecid (500 มก. วันละ 4 ครั้ง) ซึ่งเป็นสารยับยั้ง renal tubular secretion จะขัดขวางการขจัดเมตาบอไลต์หลักของยาทางไต แต่ไม่มีผลต่อการขจัดเลวีโทราซีแทม อย่างไรก็ตาม ความเข้มข้นของเมตาบอไลต์นี้จะคงอยู่ในระดับต่ำ

#### Methotrexate

มีรายงานว่าเมื่อให้ยาเลวีโทราซีแทมร่วมกับ methotrexate ทำให้การขจัดยา methotrexate ลดลง ส่งผลให้เพิ่มความเข้มข้น/ทำให้ความเข้มข้น methotrexate ในเลือดยาวนานขึ้นจนอาจถึงระดับที่เป็นพิษได้ ควรติดตามระดับยา methotrexate และเลวีโทราซีแทมในเลือดอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกัน

#### ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน digoxin และ warfarin

ขนาดยาเลวีโทราซีแทม 1,000 มก.ต่อวัน ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (ethinylestradiol และ levonorgestrel); endocrine parameters (luteinizing hormone และ progesterone) ไม่ได้ถูกเปลี่ยนแปลง เลวีโทราซีแทม 2,000 มก. ต่อวัน ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ digoxin และ warfarin; prothrombin times ไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อให้ร่วมกับยา digoxin ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานและ warfarin ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเลวีโทราซีแทม

#### อาหารและแอลกอฮอล์

อาหารไม่ได้เปลี่ยนแปลงการดูดซึมปริมาณยาเลวีโทราซีแทม แต่อัตราการดูดซึมอาจช้าลงเล็กน้อย  
ไม่มีข้อมูลอันตรกิริยาของยาเลวีโทราซีแทมกับแอลกอฮอล์

#### **สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร**

##### ภาวะเจริญพันธุ์

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ไม่พบผลกระทบต่อภาวะเจริญพันธุ์ ไม่มีข้อมูลทางคลินิกจึงไม่ทราบถึงความเสี่ยงที่จะเกิดต่อคน

##### สตรีมีครรภ์

ไม่แนะนำให้ใช้เลวีโทราซีแทมในสตรีระหว่างตั้งครรภ์ และในสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่ไม่ได้คุมกำเนิด ยกเว้นกรณีที่มีความจำเป็นอย่างแท้จริง ข้อมูลภายหลังจากยาออกสู่ตลาดจาก prospective pregnancy registries หลายชุดซึ่งมีการบันทึกผลของสตรีกว่า 1000 รายที่ได้รับเลวีโทราซีแทมแบบเป็นยาเดี่ยวในการรักษาในระหว่างตั้งครรภ์ไตรมาสแรก โดยภาพรวมข้อมูลเหล่านี้ไม่สามารถบ่งบอกถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดความพิการแต่กำเนิดที่ร้ายแรง อย่างไรก็ตามไม่สามารถตัดความเสี่ยงของการเกิดทารกวิรูป

ออกไปได้ทั้งหมด การรักษาด้วยยาต้านโรคลมชักหลายชนิดพร้อมกันมีความสัมพันธ์ที่ก่อให้เกิดความเสี่ยงเพิ่มขึ้นของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดมากกว่าการได้รับการรักษาแบบใช้ยาเดี่ยว ดังนั้นควรพิจารณาให้การรักษาแบบใช้ยาเดี่ยว จากการศึกษาในสัตว์ พบความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์

การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาในระหว่างตั้งครรภ์อาจจะมีผลต่อความเข้มข้นของเลวีโทราซีแทม พบว่ามีการลดลงของความเข้มข้นของเลวีโทราซีแทมในพลาสมาในระหว่างตั้งครรภ์ การลดลงนี้จะชัดเจนขึ้นในระหว่างไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์ (ลดลงถึง 60% ของความเข้มข้นก่อนการตั้งครรภ์) ควรดูแลรักษาทางคลินิกอย่างเหมาะสมสำหรับสตรีมีครรภ์ที่ได้รับยาเลวีโทราซีแทม การหยุดยาด้านโรคลมชักอาจมีผลทำให้ภาวะโรคลมชักแย่ลง ซึ่งสามารถทำให้เกิดอันตรายต่อแม่และทารกในครรภ์

### สตรีระยะให้นมบุตร

เลวีโทราซีแทมถูกขับออกทางน้ำนมจึงไม่ควรให้นมบุตร อย่างไรก็ตาม ถ้าจำเป็นต้องใช้ยาเลวีโทราซีแทมในระหว่างที่ให้นมบุตร ควรประเมินถึงผลประโยชน์ที่ได้กับความเสี่ยงของการรักษาเมื่อคำนึงถึงความสำคัญของการให้นมบุตร

### ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

เลวีโทราซีแทมมีผลน้อยหรือปานกลางต่อความสามารถในการขับขี่และการใช้เครื่องจักร เนื่องจากความไวต่อยาของแต่ละบุคคลนั้นต่างกัน ผู้ป่วยบางคนอาจมีอาการง่วงนอน หรืออาการอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนกลางโดยเฉพาะในช่วงต้นเมื่อเริ่มการรักษาหรือหลังจากที่มีการเพิ่มขนาดยา ดังนั้นในผู้ป่วยเหล่านี้ เมื่อได้รับยาแล้ว ควรระมัดระวังเมื่อต้องทำงานที่ต้องใช้ความชำนาญ เช่น ขับรถยนต์ หรือใช้เครื่องจักรกลต่าง ๆ ควรแนะนำผู้ป่วยไม่ให้ขับรถหรือใช้เครื่องจักรกลจนกว่าจะแน่ใจว่าไม่มีผลดังกล่าว

### อาการไม่พึงประสงค์

#### การศึกษาทางคลินิกและข้อมูลภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด

##### ข้อมูลสรุปของความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ข้างล่างนี้ได้มาจากการวิเคราะห์ผลจากการศึกษาทางคลินิกแบบ pooled placebo-controlled ซึ่งมาจากผู้ป่วยทั้งหมด 3,416 รายที่ได้รับยาเลวีโทราซีแทมด้วยทุกข้อบ่งใช้

ข้อมูลเหล่านี้จะเสริมด้วยการใช้เลวีโทราซีแทมในการศึกษาแบบ open-label extension และจากประสบการณ์ภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด คือ ใจุกและคออักเสบ ง่วงซึม ปวดศีรษะ กล้ามเนื้ออ่อนล้า และเวียนศีรษะ ข้อมูลความปลอดภัยของยาเลวีโทราซีแทมโดยทั่วไปจะเหมือนกันในทุกกลุ่มอายุของผู้ป่วย (ผู้ใหญ่และเด็ก) และในทุกข้อบ่งใช้สำหรับอาการชัก

อาการไม่พึงประสงค์ (ADRs) เหล่านี้จัดกลุ่มตามระบบอวัยวะตาม MedDRA และตามความถี่ของการเกิด ความถี่ของการเกิดแบ่งตามเกณฑ์ดังนี้

พบบ่อยมาก	มีความถี่ของการเกิด $\geq 1/10$
พบบ่อย	มีความถี่ของการเกิด $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$
พบบ่อยน้อย	มีความถี่ของการเกิด $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$
พบน้อย	มีความถี่ของการเกิด $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$

พบน้อยมาก มีความถี่ของการเกิด <1/10,000

ไม่ทราบ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

#### การติดเชื้อและการติดเชื้อจากปรสิต

พบน้อยมาก จมูกและคออักเสบ

พบน้อย การติดเชื้อ

#### ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง

พบน้อย ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ, จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง

พบน้อย จำนวนเซลล์ของเลือดลดลง, neutrocytes ในเลือดน้อยกว่าปกติ, agranulocytosis

#### ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน

พบน้อย ปฏิกริยาของยากับภาวะที่โลหิตมี eosinophil มากผิดปกติและอาการทาง systemic (DRESS Syndrome)  
ปฏิกริยาภูมิไวเกิน (รวมถึง angioedema และ anaphylaxis)

#### ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ

พบน้อย เบื่ออาหาร

พบน้อย น้ำหนักลด น้ำหนักเพิ่ม

พบน้อย ภาวะที่โลหิตมีโซเดียมน้อยเกินไป

#### ความผิดปกติทางจิตใจ

พบน้อย ซึมเศร้า ความรู้สึกไม่เป็นมิตร/ก้าวร้าว กระวนกระวาย นอนไม่หลับ กังวล/หงุดหงิด

พบน้อย พยายามทำอัตวินิบาตกรรม มีความคิดที่จะทำอัตวินิบาตกรรม ความผิดปกติทางจิต พฤติกรรมผิดปกติ ประสาท  
หลอน โกรธ สับสน ตื่นตระหนก อารมณ์ไม่คงที่/อารมณ์แปรปรวน กระวนกระวาย

พบน้อย กระทำอัตวินิบาตกรรม บุคลิกภาพผิดปกติ ความคิดผิดปกติ

#### ความผิดปกติของระบบประสาท

พบน้อยมาก ง่วงนอน ปวดศีรษะ

พบน้อย ชัก การทรงตัวผิดปกติ มึนศีรษะ เหนื่อยขา อากาสรั่น

พบน้อย การสูญเสียความทรงจำ ความจำบกพร่อง การประสานงานผิดปกติ/กล้ามเนื้อไม่ประสานงาน ความรู้สึกสัมผัส  
พื้นผิว (paraesthesia) ไม่มีสมาธิ

พบน้อย choreoathetosis การเคลื่อนไหวลำบาก (dyskinesia) การเคลื่อนไหวได้ดีเกินไป (hyperkinesias)

#### ความผิดปกติของตา

พบน้อย ภาพซ้อน ตาพร่ามัว

#### ความผิดปกติของหูและหูส่วนใน

พบน้อย เวียนศีรษะ

#### ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอกและเยื่อแก้วกลางช่องอก

พบน้อย ไอ

#### ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

พบน้อย ปวดท้อง ท้องเสีย อาหารไม่ย่อย อาเจียน คลื่นไส้

พบน้อย            ตับอ่อนอักเสบ

### ความผิดปกติของตับ น้ำดี และท่อน้ำดี

พบไม่บ่อย        การทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ

พบน้อย            การทำงานของตับล้มเหลว ตับอักเสบ

### ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

พบบ่อย            ผื่น

พบไม่บ่อย        ผื่นร่วง eczema คัน

พบน้อย            toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme

### ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ กระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

พบไม่บ่อย        กล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวดกล้ามเนื้อ

### ความผิดปกติโดยทั่วไปและสถานะของบริเวณที่บริหารยา

พบบ่อย            อ่อนเพลีย/เหนื่อยล้า

### การบาดเจ็บ ความเป็นพิษและภาวะแทรกซ้อนของขั้นตอนการรักษา

พบไม่บ่อย        การบาดเจ็บ

### ลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์บางอาการ

ความเสี่ยงที่จะเกิดอาการเบื่ออาหารจะสูงขึ้นเมื่อให้ยาเลวีโทราซีแอมร่วมกับยา topiramate

ในหลาย ๆ รายที่พบอาการผื่นร่วง จะกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดยาเลวีโทราซีแอม

พบการลดการทำงานของไขกระดูกในผู้ป่วยบางรายที่มีจำนวนเซลล์ของเลือดทั้งหมดลดลง (pancytopenia)

## ประชากรเด็ก

จากการศึกษาแบบ placebo-controlled และ open label extension ในผู้ป่วยอายุ 4-16 ปี จำนวนทั้งหมด 645 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเลวีโทราซีแอม มีผู้ป่วย 233 รายจากการศึกษาแบบ placebo-controlled ได้รับการรักษาด้วยยาเลวีโทราซีแอม จากทั้งสองการศึกษาถึงช่วงอายุผู้ป่วยเด็ก ข้อมูลเหล่านี้จะเสริมด้วยการใช้เลวีโทราซีแอม จากประสบการณ์ภายหลังการจำหน่ายยาออกสู่ตลาด

อาการไม่พึงประสงค์ของยาเลวีโทราซีแอมโดยทั่วไปจะเหมือนกันในทุกกลุ่มอายุของผู้ป่วย และในทุกข้อบ่งใช้สำหรับอาการชัก จากการศึกษาทางคลินิกแบบ placebo-controlled ผลด้านความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็กจะสอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยของยาเลวีโทราซีแอมในผู้ใหญ่ ยกเว้นอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านพฤติกรรมและด้านจิตใจซึ่งจะพบในเด็กมากกว่าในผู้ใหญ่ มีรายงานว่าพบอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ : อาเจียน (พบบ่อยมาก, 11.2%) ภาวะวณกระวาย (พบบ่อย, 3.4%) อาการฉับแปรวน (พบบ่อย, 2.1%) อาการไม่คงที่ (พบบ่อย, 1.7%) ก้าวร้าว (พบบ่อย, 8.2%) พฤติกรรมผิดปกติ (พบบ่อย, 5.6%) และเฉื่อยชา (พบบ่อย, 3.9%) ในเด็กและวัยรุ่น อายุ 4-16 ปี ได้บ่อยกว่าในช่วงอายุอื่นหรือในภาพรวมด้านความปลอดภัยของยา

การศึกษาความปลอดภัยในเด็กแบบ double-blind, placebo-controlled ที่เป็น non-inferiority design ประเมินผลของยาเลวีโทราซีแอมต่อการเรียนรู้ และประสาทจิตวิทยาในเด็กอายุ 4-16 ปี ที่มีอาการชักแบบ partial onset สรุปได้ว่ายาเลวีโทราซีแอมไม่มีความแตกต่าง (ไม่บ่อยกว่า) จากยาหลอกในแง่ของการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของการทดสอบความสนใจและความจำ (Leiter-R Attention and Memory) คือ ค่า Memory Screen Composite score ในกลุ่มประชากร per-protocol ผลที่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรม

และอารมณ์บ่งชี้ว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาเลวีโทราซีแทมมีพฤติกรรมก้าวร้าวมากขึ้น จากการวัดโดยใช้วิธีที่ได้มาตรฐานและเป็นแบบแผนและใช้วิธีการที่รับรองแล้ว (CBCL-Achenbach Child Behavior Checklist) อย่างไรก็ตาม ผู้ที่ได้รับยาเลวีโทราซีแทมในการศึกษาระยะยาวแบบ open label โดยเฉลี่ยแล้วไม่มีการแสดงออกของพฤติกรรมหรืออารมณ์ที่แย่ลงโดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจวัดพฤติกรรมก้าวร้าวไม่ได้แย่ไปกว่าค่าเริ่มต้น

### **การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา**

#### อาการและอาการแสดง

อาการที่พบจากการใช้ยาเลวีโทราซีแทมเกินขนาด ได้แก่ ง่วงนอน จิตใจปั่นป่วน ก้าวร้าว ระดับความรู้สึกตัวลดลง การกดระบบการหายใจ และหมดความรู้สึก

#### การรักษา

หลังจากการได้รับยาเกินขนาดเฉียบพลัน อาจแก้ไขด้วยการทำให้อาเจียน ยังไม่มียาแก้พิษเฉพาะเจาะจงสำหรับยาเลวีโทราซีแทม การแก้ไขจึงเป็นการรักษาตามอาการและอาจรวมถึงการทำ haemodialysis ซึ่งสามารถขับยาเลวีโทราซีแทมออกมาได้ถึง 60% และเมตาบอไลต์ตัวหลัก 74%

การให้การรักษาเพิ่มเติมควรปฏิบัติตามข้อบ่งชี้ทางคลินิกหรือตามคำแนะนำจากศูนย์พิษวิทยา (ถ้ามี)

### **สถานะการเก็บรักษา**

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

### **รูปแบบและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย**

ใน 1 กล่องจะบรรจุยา 6 แผง แผงละ 10 เม็ด บรรจุภัณฑ์เป็นชนิด PVC-PE-PVDC/Aluminum blister

### **ชื่อและที่อยู่ผู้ผลิต**

RONTIS HELLAS MEDICAL AND PHARMACEUTICAL PRODUCTS S.A.

P.O. BOX 3012 Larisa Industrial Area, Larisa, 41004, HELLENIC REPUBLIC

### **ชื่อและที่อยู่ผู้นำส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร**

บริษัท อินเทกา (ประเทศไทย) จำกัด

กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

### **วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร**

กันยายน 2565

**Product Name**

INTIRACETAM

**Name and Strength of Active Ingredient**

Each tablet contains 250, 500 or 1,000 mg levetiracetam.

**Product Description**

INTIRACETAM (250 MG): Blue color, oval shaped film coated tablets with a break line on one side and plain on the other.

INTIRACETAM (500 MG): Yellow color, oval shaped film coated tablets with a break line on one side and plain on the other.

INTIRACETAM (1000 MG): White color, oval shaped film coated tablets with a break line on one side and plain on the other.

**List of excipients****Tablet core**

Crospovidone (type B) (E1202), Povidone K30, Silica, colloidal anhydrous (E551), Magnesium stearate (E470b)

**Tablet coat**

INTIRACETAM (250 MG): Hypromellose (E464), Macrogol/PEG400 (E1521), Titanium dioxide (E171), Talc (E553b), Indigo carmine aluminium lake (E132)

INTIRACETAM (500 MG): Hypromellose (E464), Macrogol/PEG400 (E1521), Titanium dioxide (E171), Talc (E553b), Iron oxide yellow (E172)

INTIRACETAM (1000 MG): Hypromellose (E464), Macrogol/PEG400 (E1521), Titanium dioxide (E171), Talc (E553b)

**Pharmacodynamics/Pharmacokinetics****Pharmacodynamics****Pharmacotherapeutic group**

Antiepileptics, ATC code: N03AX14

**Mechanism of action**

The active substance, levetiracetam, is a pyrrolidone derivative (S-enantiomer of  $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), chemically unrelated to existing antiepileptic active substances.

The mechanism of action of levetiracetam still remains to be fully elucidated. *In vitro* and *in vivo* experiments suggest that levetiracetam does not alter basic cell characteristics and normal neurotransmission.

*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 reduction in GABA- and glycine-gated currents induced by zinc and  $\beta$ -carbolines. Furthermore, levetiracetam has been shown 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.

### **Pharmacodynamic effects**

Levetiracetam induces seizure protection in a broad range of animal models of partial and primary generalised seizures without having pro-convulsant effect. The primary metabolite is inactive. In man, activity in both partial and generalised epilepsy conditions (epileptiform discharge/photoparoxysmal response has confirmed the broad spectrum pharmacological profile of levetiracetam.

### **Pharmacokinetics**

Levetiracetam is a highly soluble and permeable compound. The pharmacokinetic profile is linear with low intra- and inter-subject variability. There is no modification of the clearance after repeated administration.

The time independent pharmacokinetic profile of levetiracetam was also confirmed following 1,500 mg intravenous infusion for 4 days with twice daily dosing.

There is no evidence for any relevant gender, race or circadian variability. The pharmacokinetic profile is comparable in healthy volunteers and in patients with epilepsy.

Due to its complete and linear absorption, plasma levels can be predicted from the oral dose of levetiracetam expressed as mg/kg body weight. Therefore there is no need for plasma level monitoring of levetiracetam.

A significant correlation between saliva and plasma concentrations has been shown in adults and children (ratio of saliva/plasma concentrations ranged from 1 to 1.7 for oral tablet formulation and after 4 hours post-dose for oral solution formulation).

The pharmacokinetic profile has been characterized by following oral administration. A single dose of 1,500 mg levetiracetam diluted in 100 ml of a compatible diluent and infused intravenously over 15 minutes is bioequivalent to 1,500 mg levetiracetam oral intake, given as three 500 mg tablets.

The intravenous administration of doses up to 4,000 mg diluted in 100 ml of 0.9% sodium chloride infused over 15 minutes and doses up to 2,500 mg diluted in 100 ml of 0.9% sodium chloride infused over 5 minutes was evaluated. The pharmacokinetic and safety profiles did not identify any safety concerns.

### Absorption

Levetiracetam is rapidly absorbed after oral administration. Oral absolute bioavailability is close to 100%. Peak plasma concentrations ( $C_{max}$ ) are achieved at 1.3 hours after dosing. Steady-state is achieved after two days of a twice daily administration schedule. Peak concentrations ( $C_{max}$ ) are typically 31 and 43  $\mu\text{g/ml}$  following a single 1,000 mg dose and repeated 1,000 mg twice daily dose, respectively. The extent of absorption is dose-independent and is not altered by food.

### Distribution



No tissue distribution data are available in humans. Neither levetiracetam nor its primary metabolite are significantly bound to plasma proteins (<10%). The volume of distribution of levetiracetam is approximately 0.5 to 0.7 l/kg, a value close to the total body water volume. Peak plasma concentration ( $C_{max}$ ) observed in 17 subjects following a single intravenous dose of 1,500 mg infused over 15 minutes was  $51 \pm 19$   $\mu\text{g/ml}$  (arithmetic average + standard deviation).

### Metabolism

Levetiracetam is not extensively metabolized in humans. The major metabolic pathway (24% of the dose) is an enzymatic hydrolysis of the acetamide group. Production of the primary metabolite, ucb L057, is not supported by liver cytochrome P450 isoforms. Hydrolysis of the acetamide group was measurable in a large number of tissues including blood cells. The metabolite ucb L057 is pharmacologically inactive.

Two minor metabolites were also identified. One was obtained by hydroxylation of the pyrrolidone ring (1.6% of the dose) and the other one by opening of the pyrrolidone ring (0.9% of the dose).

Other unidentified components accounted only for 0.6% of the dose.

No enantiomeric interconversion was evidenced *in vitro* for either levetiracetam or its primary metabolite.

*In vitro*, levetiracetam and its primary metabolite have been shown not to inhibit the major human liver cytochrome P450 isoforms (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 and UGT1A6) and epoxide hydroxylase activities. In addition, levetiracetam does not affect the *in vitro* glucuronidation of valproic acid.

In human hepatocytes in culture, levetiracetam had little or no effect of CYP1A2, SULT1E1 or UGT1A1. Levetiracetam caused mild induction of CYP2B6 and CYP3A4. The *in vitro* data and *in vivo* interaction data on oral contraceptives, digoxin and warfarin indicate that no significant enzyme induction is expected *in vivo*. Therefore, the interaction of levetiracetam with other substances, or vice versa, is unlikely.

### Elimination

The plasma half-life in adults was 7+1 hours and did not vary either with dose, route of administration or repeated administration. The mean total body clearance was 0.96 ml/min/kg.

The major route of excretion was via urine, accounting for a mean 95% of the dose (approximately 93% of the dose was excreted within 48 hours). Excretion via faeces accounted for only 0.3% of the dose.

The cumulative urinary excretion of levetiracetam and its primary metabolite accounted for 66% and 24% of the dose, respectively during the first 48 hours. The renal clearance of levetiracetam and ucb L057 is 0.6 and 4.2 ml/min/kg respectively indicating that levetiracetam is excreted by glomerular filtration with subsequent tubular reabsorption and that the primary metabolite is also excreted by active tubular secretion in addition to glomerular filtration. Levetiracetam elimination is correlated to creatinine clearance.

## **Special patient populations**

### **Children (4 to 12 years)**

Following single dose administration (20 mg/kg) to epileptic children (6 to 12 years), the half-life of levetiracetam was 6.0 hours. The apparent body weight adjusted clearance was approximately 30% higher than in epileptic adults. Following repeated oral administration (20 to 60 mg/kg/day) to epileptic children (4 to 12 years), levetiracetam was rapidly absorbed. Peak plasma

concentration was observed 0.5 to 1.0 hour after dosing. Linear and dose proportional increases were observed for peak plasma concentrations and area under the curve. The elimination half-life was approximately 5 hours. The apparent body clearance was 1.1 ml/min/kg.

### **Elderly**

In the elderly, the half-life is increased by about 40% (10 to 11 hours). This is related to the decrease in renal function in this population.

### **Renal impairment**

The apparent body clearance of both levetiracetam and of its primary metabolite is correlated to the creatinine clearance. It is therefore recommended to adjust the maintenance daily dose of levetiracetam, based on creatinine clearance in patients with moderate and severe renal impairment.

In anuric end-stage renal disease adult subjects the half-life was approximately 25 and 3.1 hours during interdialytic and intradialytic periods, respectively.

The fractional removal of levetiracetam was 51% during a typical 4-hour dialysis session.

### **Hepatic impairment**

In subject with mild and moderate hepatic impairment, there was no relevant modification of the clearance of levetiracetam.

In most subjects with severe hepatic impairment, the clearance of levetiracetam was reduced by more than 50% due to a concomitant renal impairment.

### **Indication**

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

Levetiracetam is indicated as adjunctive therapy in the treatment of

- Partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 4 years of age with epilepsy.
- Myoclonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with juvenile myoclonic epilepsy.
- Primary generalised tonic-clonic seizures in adults, adolescents and children from 6 years of age with idiopathic generalized epilepsy.

Levetiracetam concentrate is an alternative for patients (adult and children from 4 years of age) when oral administration is temporarily not feasible.

### **Recommended Dose**

#### ***Adults***

#### **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 ( $\geq 18$ 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 or decreases 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 the 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**

#### 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 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;**

<b>Weight</b>	<b>Starting dose: 10 mg/kg twice daily</b>	<b>Maximum dose: 30 mg/kg twice daily</b>
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg (1.5 mL) twice daily	450 mg (4.5 mL) twice daily
20 kg <sup>(1)</sup>	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 <sup>(2)</sup>	500 mg twice daily	1,500 mg twice daily

<sup>(1)</sup>Children 20 kg or less should preferably start the treatment with levetiracetam 100 mg/mL oral solution.

<sup>(2)</sup>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 individualized according to renal function.

For adult patients, refer to following table and adjust the doses 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:

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

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

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

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

<b>Group</b>	<b>Creatinine clearance (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosage and frequency</b>
Normal	>80	500 to 1,500 mg twice daily
Mild	50-79	500 to 1,000 mg twice daily
Moderate	30-49	250 to 750 mg twice daily
Severe	<30	250 to 500 mg twice daily
End-stage renal disease patients undergoing dialysis <sup>(1)</sup>	-	500 to 1,000 mg once daily <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>A 750 mg loading dose is recommended on the first day of treatment with levetiracetam.

<sup>(2)</sup>Following dialysis, a 250 to 500 mg supplement 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/1.73m<sup>2</sup> may be estimated from serum creatinine (mg/dL) determination using, for young adolescents and children using the following formula (Schwartz formula):

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

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

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

Group	Creatinine clearance (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Dosage and frequency <sup>(1)</sup> : 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	30-49	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 <sup>(1)</sup>	-	10 to 20 mg/kg (0.10 to 0.20 mL/kg) once daily <sup>(*)(**)</sup>

<sup>(1)</sup>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.

<sup>(\*)</sup>A 15 mg/kg (0.15 mL/kg) loading dose is recommended on the first day of treatment with levetiracetam.

<sup>(\*\*)</sup>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/1.73m<sup>2</sup>.

### **Mode of Administration**

The film-coated tablets must be taken orally, swallowed with a sufficient quantity of liquid and may be taken with or without food. The daily dose is administered in two equality divided doses.

### **Contraindication**

Hypersensitivity to levetiracetam or other pyrrolidone derivatives or any of the excipients.

### **Warnings and Precautions**

#### Discontinuation

If levetiracetam has to be discontinued it is recommended to withdraw it gradually (e.g. in adults and adolescent weighing more than 50 kg: 500 mg decrease twice daily every two to four weeks; in children and adolescents weighing less than 50 kg: dose decrease should not exceed 10 mg/kg twice daily every two weeks).

#### Renal of hepatic impairment

The administration of levetiracetam to patients with renal impairment may require dose adjustment. In patients with severely impaired hepatic function, assessment of renal function is recommended before dose selection (see Dosage and Administration).

#### Depression and/or suicidal ideation

Suicide, suicide attempt, suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with anti-epileptic agents (including levetiracetam). A meta-analysis of randomised placebo-

controlled trials of anti-epileptic medicinal products has shown a small increase risk of suicidal thoughts and behaviour. The mechanism of this risk is not known.

Therefore patients should be monitored for signs of depression and/or suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of depression and/or suicidal ideation or behaviour emerge.

#### Paediatric population

The tablet formulation is not adapted for use in children under the age of 6 years.

Available data in children did not suggest impact on growth and puberty. However, long term effects on learning, intelligence, growth, endocrine function, puberty and childbearing potential in children remain unknown.

### **Interactions with Other Medicaments**

#### Antiepileptic drug

Pre-marketing data from clinical studies conducted in adults indicate that levetiracetam did not influence the serum concentrations of existing antiepileptic drugs (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin and primidone) and that these antiepileptic drugs did not influence the pharmacokinetics of levetiracetam.

As in adults, there is no evidence of clinically significant medicinal product interactions in paediatric patients receiving up to 60 mg/kg/day levetiracetam.

A retrospective assessment of pharmacokinetic interactions in children and adolescents with epilepsy (4 to 17 years) confirmed that adjunctive therapy with orally administered did not influence the steady-state serum concentrations of concomitantly administered carbamazepine and valproate. However, data suggested a 20% higher levetiracetam clearance in children taking enzyme-inducing antiepileptic medicinal products. Dose adjustment is not required.

#### Probenecid

Probenecid (500 mg four times daily), a renal tubular secretion blocking agent, has been shown to inhibit the renal clearance of the primary metabolite but not of levetiracetam. Nevertheless, the concentration of this metabolite remains low.

#### Methotrexate

Concomitant administration of levetiracetam and methotrexate has been reported to decrease methotrexate clearance, resulting in increased/prolonged blood methotrexate concentration to potentially toxic levels. Blood methotrexate and levetiracetam levels should be carefully monitored in patients treated concomitantly with the two drugs.

#### Oral contraceptives, digoxin and warfaring

Levetiracetam 1,000 mg daily did not influence the pharmacokinetics of oral contraceptives (ethinyl-estradiol and levonorgestrel); endocrine parameters (luteinizing hormone and progesterone) were not modified.

Levetiracetam 2,000 mg daily did not influence the pharmacokinetics of digoxin and warfarin; prothrombin times were not modified. Co-administration with digoxin, oral contraceptives and warfarin did not influence the pharmacokinetics of levetiracetam.

### Food and alcohol

The extent of absorption of levetiracetam was not altered by food, but the rate of absorption was slightly reduced.

No data on the interaction of levetiracetam with alcohol are available.

### **Pregnancy and Lactation**

#### Fertility

No impact on fertility was detected in animal studies. No clinical data are available, potential risk for human is unknown.

#### Pregnancy

Levetiracetam is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless clearly necessary.

Postmarketing data from several prospective pregnancy registries have documented outcomes in over 1,000 women exposed to levetiracetam monotherapy during the first trimester of pregnancy. Overall, these data do not suggest a substantial increase in the risk for major congenital malformations, although a teratogenic risk cannot be completely excluded. Therapy with multiple antiepileptic medicinal products is associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy and, therefore, monotherapy should be considered. Studies in animals have shown reproductive toxicity.

Physiological changes during pregnancy may affect levetiracetam concentration. Decrease in levetiracetam plasma concentrations has been observed during pregnancy. This decrease is more pronounced during the third trimester (up to 60% of baseline concentration before pregnancy). Appropriate clinical management of pregnant women treated with levetiracetam should be ensured. Discontinuation of antiepileptic treatments may result in exacerbation of the disease which could be harmful to the mother and the foetus.

#### Lactation

Levetiracetam is excreted in human breast milk. Therefore, breast-feeding is not recommended. However, if levetiracetam treatment is needed during breast-feeding, the benefit/risk of the treatment should be weighed considering the importance of breast-feeding

### **Ability to Perform Tasks that Required Judgement, Motor or Cognitive Skills**

Levetiracetam has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines.

Due to possible different individual sensitivity, some patients might experience somnolence or other central nervous system related symptoms, especially at the beginning of treatment or following a dose increase.

Therefore, caution is recommended in those patients when performing skilled tasks, e.g. driving vehicles or operating machinery. Patients are advised not to drive or use machines until it is established that their ability to perform such activities is not affected.

### **Undesirable Effects**

#### **Clinical trial data and post-marketing data**

##### *Summary of the safety profile*

The adverse event profile presented below is based on the analysis of pooled placebo-controlled clinical trials with all indications studied, with a total of 3,416 patients treated with levetiracetam.

These data are supplemented with the use of levetiracetam in corresponding open-label extension studies, as well as post-marketing experience. The most frequently reported adverse reactions were nasopharyngitis, somnolence, headache, fatigue and dizziness. The safety profile of levetiracetam is generally similar across age groups (adult and paediatric patients) and across the approved epilepsy indications.

Adverse drug reactions (ADRs) are listed below by MedDRA system organ class by frequency.

Frequency are defined as:

Very common	$\geq 1/10$
Common	$\geq 1/100$ to $< 1/10$
Uncommon	$\geq 1/1,000$ to $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$
Very rare	$< 1/10,000$

Not known (cannot be estimated from the available data).

### **Infections and infestations**

Very common: nasopharyngitis

Rare: infection

### **Blood and lymphatic system disorders**

Uncommon: thrombocytopenia, leucopenia

Rare: pancytopenia, neutropenia, agranulocytosis

### **Immune system disorders**

Rare: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), hypersensitivity (including angioedema and anaphylaxis)

### **Metabolism and nutrition disorders**

Common: anorexia

Uncommon: weight decreased, weight increase

Rare: hyponatraemia

### **Psychiatric disorders**

Common: depression, hostility/aggression, anxiety, insomnia, nervousness/irritability

Uncommon: suicide attempt, suicidal ideation, psychotic disorder, abnormal behaviour, hallucination, anger, confusional state, panic attack, affect lability/mood swings, agitation completed suicide, personality disorder, thinking abnormal

Rare: completed suicide, personality disorder, thinking abnormal

### **Nervous system disorders**

Very common: somnolence, headache

Common: convulsion, balance disorder, dizziness, lethargy, tremor

Uncommon: amnesia, memory impairment, coordination abnormal/ataxia, paraesthesia, disturbance in attention

Rare: choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia

### **Eye disorders**

Uncommon: diplopia, vision blurred

### **Ear and labyrinth disorders**

Common: vertigo

### **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**



Common: cough

#### **Gastrointestinal disorders**

Uncommon: abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, vomiting, nausea

Rare: pancreatitis

#### **Hepatobiliary disorders**

Uncommon: liver function test abnormal

Rare: hepatic failure, hepatitis

#### **Skin and subcutaneous tissue disorders**

Common: rash

Uncommon: alopecia, eczema, pruritus

Rare: toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme

#### **Musculoskeletal and connective tissue disorders**

Uncommon: muscular weakness, myalgia

#### **General disorders and administration site conditions**

Common: asthenia/fatigue

#### **Injury, poisoning and procedural complications**

Uncommon: injury

### **Description of selected adverse reactions**

The risk of anorexia is higher when levetiracetam is administered with topiramate.

In several cases of alopecia, recovery was observed when levetiracetam was discontinued.

Bone marrow suppression was identified in some of the cases of pancytopenia.

### **Paediatric population**

In patients aged 4-16 years, a total of 645 patients have been treated with levetiracetam in placebo-controlled and open label extension studies. 233 of these patients were treated with levetiracetam in placebo-controlled studies. In both these paediatric age ranges, these data are supplemented with the post-marketing experience of the use of levetiracetam.

The adverse event profile of levetiracetam is generally similar across age groups and across the approved epilepsy indications. Safety results in paediatric patients in placebo-controlled clinical studies were consistent with the safety profile of levetiracetam in adults except for behavioural and psychiatric adverse reactions which were more common in children than in adults. In children and adolescents aged 4 to 16 years, vomiting (very common, 11.2%), agitation (common, 3.4%), mood swings (common, 2.1%), affect lability (common, 1.7%), aggression (common, 8.2%), abnormal behaviour (common, 5.6%), and lethargy (common, 3.9%) were reported more frequently than in other age ranges or in the overall safety profile.

A double-blind, placebo-controlled paediatric safety study with a non-inferiority design has assessed the cognitive and neuropsychological effects of levetiracetam in children 4 to 16 years of age with partial onset seizures. It was concluded that levetiracetam was not different (non inferior) from placebo with regard to the change from baseline of the Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score in the per-protocol population. Results related to behavioural and emotional functioning indicated a worsening in levetiracetam treated patients on aggressive behaviour as measured in a standardised and systematic way using a validated instrument (CBCL-Achenbach Child Behavior Checklist). However subjects, who took levetiracetam in the long term open label follow-up study, did not experience a worsening, on average, in their behavioural and

emotional functioning; in particular measures of aggressive behaviour were not worse than baseline.

### **Overdose and Treatment**

#### Symptoms and signs

Somnolence, agitation, aggression, depressed level of consciousness, respiratory depression and coma were observed with levetiracetam overdoses.

#### Treatment

After an acute overdose, the stomach may be emptied by induction of emesis. There is no specific antidote for levetiracetam. Treatment of an overdose will be symptomatic and may include haemodialysis. The dialyzer 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.

### **Storage condition**

Store below 30 °C.

### **Dosage Forms and Packaging Available**

10 film-coated tablets packed in PVC-PE-PVDC/Aluminium blister and 6 blisters packed in one box.

### **Name and Address of Manufacturer**

RONTIS HELLAS MEDICAL AND PHARMACEUTICAL PRODUCTS S.A.  
P.O. BOX 3012 Larisa Industrial Area, Larisa, 41004, HELLENIC REPUBLIC

### **Name and Address of Importer**

Intega (Thailand) Co., Ltd.  
Bangkok, Thailand

### **Date of Revision of Package Insert**

September 2022