

คำถามข้อที่ 2

ข้อมูลยาสำหรับการนำเสนอต่อคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (Drug Monograph)

ชื่อการค้า และชื่อสามัญ KEPPRA®

Levetiracetam

1. ข้อมูลทั่วไปของยา^{1,2}

ชื่อทั่วไป (Generic name): Levetiracetam

ชื่อทางการค้า (Trade name): KEPPRA® (oral solution)

บริษัทผู้ผลิต (Manufacture): NEXTPHARMA SAS

บริษัทผู้รับอนุญาตในประเทศไทย: บริษัทแกแล็กโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

บัญชียา: บัญชียา ง

FDA approved เมื่อ: 30 พฤศจิกายน พ.ศ.2542

ลักษณะรูปแบบของยาและขนาดบรรจุ (Dosage form/Strength): เป็น Solution บรรจุยา Levetiracetam ความแรง 100mg/ml บรรจุขวดละ 300 มิลลิลิตร



ขนาดและการบริหารยา (Dosage and administration):^{2,3}

ขนาดยาในผู้ใหญ่ (> 18 ปี) และวัยรุ่น (> 16 ปี)

ขนาดโดยทั่วไป: บริหารยาโดยการรับประทานวันละสองครั้ง ครั้งละ 10 มิลลิลิตร โดยขนาดเริ่มต้นคือ 500 mg -1500 mg เริ่มต้นแพทย์อาจพิจารณาให้ยาในขนาด 500mg 2 ครั้งต่อวัน และเพิ่มขนาดยา 500 mg ทุกสองสัปดาห์ ตามการตอบสนองของผู้ป่วย โดย Maximum recommended dose คือ 1500 mg สองครั้งต่อวัน

ขนาดยาในเด็ก อายุ > 6 เดือน

Dose in children 6 months and older:

Weight	Starting dose: 0.1 ml/kg twice daily	Maximum dose: 0.3 ml/kg twice daily
6 kg	0.6 ml twice daily	1.8 ml twice daily
8 kg	0.8 ml twice daily	2.4 ml twice daily
10 kg	1 ml twice daily	3 ml twice daily
15 kg	1.5 ml twice daily	4.5 ml twice daily
20 kg	2 ml twice daily	6 ml twice daily
25 kg	2.5 ml twice daily	7.5 ml twice daily
From 50 kg	5 ml twice daily	15 ml twice daily

ขนาดยาในเด็ก อายุ 1-6 เดือน

Dose in infants (1 month to less than 6 months):

Weight	Starting dose: 0.07 ml/kg twice daily	Maximum dose: 0.21 ml/kg twice daily
4 kg	0.3 ml twice daily	0.85 ml twice daily
5 kg	0.35 ml twice daily	1.05 ml twice daily
6 kg	0.45 ml twice daily	1.25 ml twice daily
7 kg	0.5 ml twice daily	1.5 ml twice daily

Dosage adjustment

Hepatic impairment:

No dosage adjustment necessary

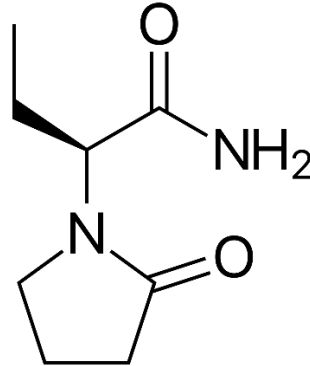
Renal Impairment:

CrCl (mL/min)	Dose adjustment
80 - 130	500mg - 1.5g every 12 hour
50 - 80	500mg - 1.0g every 12 hour
30 - 50	250mg - 750mg every 12 hour
15 - 30	250mg - 500mg every 12 hour
< 15	250mg - 500mg every 24 hour
Hemodialysis	500mg - 1.0g every 12 hour ; supplement 250mg - 500 mg post hemodialysis

2.ประเภทของยา (Category)⁴

ประเภทของยาทางการแพทย์: Drugs used in the control of epilepsy

ชื่อทางเคมีและสูตรโครงสร้าง:(S)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamide



รูปที่ 1 โครงสร้าง Levetiracetam

สูตรทางเคมี: C₈H₁₄N₂O₂

น้ำหนักโมเลกุล: 170.21

3.ข้อบ่งใช้ (Indication)⁵

3.1 ใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาอาการชักชนิด partial onset ที่มีหรือไม่มี secondary generalization ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 16 ปี ขึ้นไป

3.2 ใช้เป็นยาร่วมในการรักษาอาการชักชนิด partial onset ในผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไป

3.3 ใช้เป็นยารักษาอาการชักชนิด myoclonic ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป ที่เป็นโรคลมชักชนิด Juvenile Myoclonic และรักษาอาการชักชนิด generalized tonic-clonic ในผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป

4.แนวทางการรักษา (Guideline)⁶

จากข้อมูลแนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์ Clinical practice guideline for epilepsy 2015 แนวทางการบริหารยากันชักมีหลักการดังนี้

1.การเริ่มยากันชัก

เราจะพิจารณาเริ่มยากันชักเมื่อผู้ป่วยถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักแล้วเท่านั้น โดยทั่วไปตามคำจำกัดความ ของโรคลมชักของ International League Against Epilepsy (ILAE) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการชักอย่างน้อย 2 ครั้ง โดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น (unprovoked seizures) และมีอาการชักห่างกันอย่างน้อย 24 ชั่วโมง แต่อาจพิจารณาเริ่มยากันชักในผู้ป่วยชักครั้งแรกที่ไม่มีตัวกระตุ้น แต่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดซ้ำเท่ากับผู้ป่วยที่เคยชักมาแล้ว 2 ครั้ง เช่น มีโรคทางสมอง และตรวจทางระบบประสาทผิดปกติ พบลักษณะ epileptiform activity จาก EEG หรือบางกรณีที่มีผู้ป่วยและญาติมีความกังวลถึงผลเสียถ้ามีชัก

ซ้ำ เช่น มีอาชีพที่มีความเสี่ยงสูงถ้ามีอาการชัก ควรมีการพูดคุยกับผู้ป่วยและญาติให้ทราบถึงข้อบ่งชี้ของการเริ่มให้การรักษาด้วยยากันชัก และผลข้างเคียง ของยา ความจำเป็นที่ต้องใช้ยาในระยะเวลายาวนานรวมทั้งการดูแลผู้ป่วยเบื้องต้นเมื่อมีอาการชัก

2. การเลือกชนิดยากันชักและการปรับยา

หลักการเลือกชนิดของยากันชักจะพิจารณาจากชนิดของอาการชัก (seizure type) เป็นหลัก และต้อง พิจารณาถึงปัจจัยอื่นๆ เช่น อายุ เพศ โรคร่วมหรือยาอื่นที่ผู้ป่วยใช้อยู่ร่วมด้วยโดยควรเริ่มยาชนิดเดียว (monotherapy) ในขนาดยาที่ต่ำและค่อยๆ ปรับขนาดยาขึ้นที่น้อยจนได้ maximal therapeutic maintenance dose เพื่อให้ เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด และสะดวกต่อผู้ป่วยในการรับประทานยากันชักได้อย่างต่อเนื่อง ในกรณีที่ไม่สามารถหยุดชักได้หรือมีผลข้างเคียงของยามากจนไม่สามารถเพิ่มขนาดยาต่อไปได้ เราอาจ พิจารณาเปลี่ยนชนิดยากันชัก โดยใส่ยาตัวใหม่เข้าไปแล้วค่อยๆ ลดยาตัวเก่าลงช้าๆ จนหยุดยาตัวเก่าได้ หรือเพิ่มยา ชนิดที่ 2 ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ต่างกัน (polytherapy) ตัวอย่างเช่น เลือกยากลุ่ม sodium channel blocker กับยากลุ่ม enhancing GABAergic inhibition

3. ดำเนินการรักษาด้วยยากันชักและสิ่งที่ควรทราบ

การติดตามการรักษาจะประเมินจากการตอบสนองต่อยากันชักของผู้ป่วยการเฝ้าระวังและติดตาม ผลข้างเคียงของยากันชักที่ผู้ป่วยใช้ ซึ่งได้แก่ ความถี่ รูปแบบการชัก ความรุนแรง ระยะเวลาของการชัก ระยะเวลาของ การไม่รู้สึกรู้สีกตัวหลังชัก (postictal confusion) ในกรณีผู้ป่วยมีเพียงอาการเตือน (aura) โดยไม่มีอาการทาง motor อาจไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาขึ้นเพราะอาการเตือนมักไม่ค่อยตอบสนองต่อยากันชัก และไม่มีผลมากนักต่อการ ดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วยเมื่อเทียบกับผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากยาขนาดที่สูงขึ้น

Seizure type or epilepsy syndrome	Class I studies	Class II studies	Class III studies	Level of efficacy and effectiveness
Adults with partial-onset seizure	4	1	34	Level A: CBZ, LEV, PHT, ZNS Level B: VPA Level C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB Level D: CZP, PRM
Children with partial-onset seizure	1	0	19	Level A: OXC Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB Level D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Elderly adults with partial-onset seizure	1	1	3	Level A: GBP, LTG Level B: None Level C: CBZ Level D: TPM, VPA
Adults with generalized onset tonic-clonic seizure	0	0	27	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA Level D: GBP, LEV, VGB
Children with generalized onset tonic-clonic seizure	0	0	14	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA Level D: OXC
Children with absence seizure	1	0	7	Level A: ESM, VPA Level B: None Level C: LTG Level D: None
Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTs)	0	0	3	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, VPA Level D: GBP, LEV, OXC, STM
Juvenile myoclonic epilepsy	0	0	1	Level A: None Level B: None Level C: None Level D: TPM, VPA

รูปที่ 2 แนวทางการเลือกใช้ยาสำหรับอาการชักแต่ละชนิด

5. เกล็ดพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของยา (Pharmacodynamics and Pharmacokinetics)

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)⁷

Levetiracetam เป็นยากันชักชนิดใหม่ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ไม่เหมือนยากันชักรุ่นเก่า โดยเชื่อว่าออกฤทธิ์ผ่านโปรตีนที่ชื่อว่า SV2A ซึ่งจะอยู่ใน synaptic vesicle ในบริเวณของ nerve terminal มีการพบว่าผู้ป่วยที่เป็น temporal lobe epilepsy จาก hippocampal sclerosis จะมี SV2A ที่ลดลง นอกจากนี้ในสัตว์ทดลอง ที่มี status epilepticus ยังพบว่า SV2A ก็ลดลงเช่นกัน ทั้งในช่วงหลัง ชักใหม่ๆ และช่วง chronic epilepsy phase แม้พบว่า SV2A โมเลกุล มีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมอาการชักแต่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ว่าหลังจาก Levetiracetam จับกับ SV2A นี้แล้วด้วย mechanism ใดที่ระงับชักได้

เภสัชจลนศาสตร์ของยา (Pharmacokinetics)⁸

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา

การดูดซึม (absorption)	Oral rapid absorption Bioavailability: 100% Effect of food: no effect T _{max} 3 – 4.5 hour, C _{max} : AUC 21%-25%
การกระจายตัว (distribution)	Protein binding: 3.4% V _d : 0.7 L/kg
การแปรสภาพ (metabolism)	Liver, insignificant Enzymatic hydrolysis, primary pathway (21% of dose)
การขับออก (excretion)	Renal excretion: 66% (unchanged) Dialyzable: 50% Total body clearance: 0.96 ml/min/kg Half life: 6-8 hour

6. การเกิดอาการข้างเคียงของยา (Adverse reaction)²

ตารางที่ 6.1 แสดงอาการข้างเคียงจากยา Levetiracetam

Frequency	Adverse reaction
Very common	nasopharyngitis
	somnolence (sleepiness)
	headache
common	Anorxia (loss of appetite)
	Depression, hostility or aggression, anxiety, insomnia, nervousness or irritability;
	convulsion, balance disorder (equilibrium disorder), dizziness (sensation of unsteadiness), lethargy (lack of energy and enthusiasm), tremor (involuntary trembling);
	vertigo (sensation of rotation)
	cough
	abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia (indigestion), vomiting, nausea
	rash
	asthenia/fatigue (tiredness)
Uncommon	decreased number of blood platelets, decreased number of white blood cells
	weight decrease, weight increase
	suicide attempt and suicidal ideation, mental disorder, abnormal behaviour
	amnesia (loss of memory), memory impairment (forgetfulness)
	diplopia
	hair loss, eczema, pruritus
	muscle weakness, myalgia
rare	infection
	decreased number of all blood cell types
	severe allergic reactions DRESS, anaphylactic reaction
	pancreatitis
	delirium

7. อันตรกิริยา (Drug interaction)⁸

ยาหรือกลุ่มยา	คำอธิบายการเกิดอันตรกิริยา	การจัดการ
ความรุนแรงระดับ Major		
Methotrexate	Onset: Delayed กลไก: Delay of methotrexate elimination ผล: Increased risk of methotrexate exposure and toxicity	Consider temporarily switching from levetiracetam to another antiepileptic agent
Orlistat	Onset: Delayed กลไก: Unknown ผล: May result in reduced anticonvulsant effectiveness	Monitor patients for changes in the frequency and severity of their seizures
Calcifediol	Onset: Delayed กลไก: Stimulation of microsomal hydroxylation may result in decreased half-life of calcifedio ผล: May result in altered serum levels of calcifedio	<ul style="list-style-type: none"> - Monitor serum calcium, 25-hydroxyvitamin D, and intact parathyroid hormone - Adjust the dose of calcifediol if necessary
ความรุนแรงระดับ Moderate		
Carbamazepine	Onset: Delayed กลไก: Unknown ผล: May result in symptoms of carbamazepine toxicity (nystagmus, ataxia, dizziness, double vision)	<ul style="list-style-type: none"> - Use caution when these agents are prescribed together - Patients may need to be monitored closely for symptoms of carbamazepine toxicity - Reduction of carbamazepine dosage may be necessary to resolve the symptoms

Ginkgo	Onset: Delayed กลไก: neurotoxin 4'-O-methylpyridoxine (found in leaves and seeds of ginkgo biloba) may cause seizures ผล: May result in decreased anticonvulsant effectiveness	Avoid concomitant use of ginkgo and anticonvulsants in patients with epilepsy
Evening primrose oi	Onset: Delayed กลไก: Evening primrose oil may reduce the seizure threshold ผล: Evening primrose oil may reduce the effectiveness of anticonvulsants by lowering the seizure threshold	Avoid concomitant use of evening primrose oil with anticonvulsants

8. ข้อควรระวัง (Precaution) และข้อห้ามใช้ (Contraindication)⁹

ข้อควรระวัง (Precaution)	คำแนะนำ
In older adults with a history of falls or fractures	Avoid use (unless used for seizure or mood disorders)
Cardiovascular (Patient's age: 1 month – less than 4 years)	Monitoring recommended for this age group
Dermatologic: serious dermatologic reactions, such as Stevens-Johnson syndrome have been reported	Immediate discontinuation and alternative therapy recommended

<p>Hematologic: hematologic abnormalities, including decreased RBC, hemoglobin, hematocrit, WBC, and neutrophil count; increased eosinophil count; agranulocytosis, pancytopenia, and thrombocytopenia have been reported</p>	<p>Monitoring recommended in patients who experience signs and symptoms</p>
<p>Neurologic: somnia, fatigue, asthenia (> first 4 weeks of treatment) and coordination difficulties have been reported</p>	<p>Monitoring recommended</p>
<p>Psychiatric: behavioral abnormalities, including new onset or worsening psychotic reactions and suicidal behavior and ideation, have been reported</p>	<p>Monitoring recommended</p>
<p>Renal: dosage adjustment and monitoring recommended for renal impairment</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lower strength tablets recommended in patients with moderate or severe renal impairment - Immediate-release tablets recommended in patients with end stage renal disease on dialysis

ข้อห้ามใช้ (Contraindication)¹⁰

- ห้ามใช้ในคนที่แพ้ยา levetiracetam

เอกสารอ้างอิง

1. บัญชียาแผนปัจจุบัน : [Internet]. National Drug Information. 2021 [cited 23 May 2021]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_detail/index/?ndrug=6&rctype=1C&rcno=5200071&lpvncd=&lcntpcd=&lcno=&licensee_no=
2. Package Leaflet: Information for the patient . [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 21] Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.2295.pdf>
3. Levetiracetam Drug information. [Cited 2021 Dec 21]. In: UpToDate [Internet]. Available from <http://www.uptodate.com>
4. PubChem Compound Summary for CID 5284583, Viread [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2021 [cited 21 Dec 2021]. Available <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levetiracetam>
5. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/ppkjournal/article/download/70523/57239/>
6. แนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชัก สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย 2015
7. Professor Michael A. Rogawski, Department of Neurology, University of California [Internet]. Available from http://thaiepilepsysociety.com/wp-content/uploads/2013/07/epidigestvol1_2010.pdf
8. Micromedex® [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021. Drug interactions, Levetiracetam; [cited 2021 Dec 21]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
9. Micromedex® [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021. precaution, Levetiracetam; [cited 2021 Dec 21]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
10. Micromedex® [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021. contraindications, Levetiracetam; [cited 2021 Dec 21]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.