

# PERAMPANEL – kam s ním?

**prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., MUDr. Ondřej Strýček**

Masarykova Univerzita, Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU ve FN u sv. Anny, Brno  
CEITEC – Středoevropský technologický institut, Centrum neurověd, Brno

Fycompa® (perampanel – PER) je nové antiepileptikum se specifickým mechanismem účinku, kterým se liší od jiných léků. Je dobře tolerován a má příznivý bezpečnostní profil s minimem nežádoucích účinků, které jsou i při vyšším dávkování mírné až střední intenzity. Interaktivní potenciál PER je nízký, což umožňuje dobrou kombinaci s jinými antiepileptiky. Velkou výhodou jsou farmakokinetické vlastnosti, které umožňují podávání perampanelu jednou denně. Je účinným přídatným lékem pro léčbu fokální epilepsie i primárně generalizovaných záchvatů u pacientů s idiopatickou generalizovanou epilepsií. Řada otevřených pokračujících studií prokázala velmi dobrý efekt perampanelu i na generalizované záchvaty (primárně i sekundárně). Jeho farmakologické vlastnosti, dobrá snášenlivost a vysoká účinnost na fokální i generalizované epilepsie jej činí slibným lékem pro dosažení kompenzace onemocnění a snížení rizik spojených se záchvaty.

**Klíčová slova:** epilepsie, léčba, kompenzace, AMPA receptor, perampanel.

## Perampanel – what to do with it?

Fycompa® (perampanel – PER) is new antiepileptic drug with a specific mechanism of action, different from other drugs. It is well tolerated and its safety profile is favourable with minimum of adverse effects, which are mild to moderate intensity even in high doses. Its interactive potential is low and allow combined therapy with other antiepileptic drugs. Great advantage are perampanel pharmacokinetic characteristics, offering the convenience of once- daily administration. It is effective add-on therapy of focal epilepsy and primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalised epilepsy. Many open label extension studies proved its efficacy even on generalized seizures (primary or secondary). Its pharmacological characteristics, good tolerability and high efficacy in focal and generalized epilepsies make perampanel promising drug in seizure freedom reaching and so reduce the risks associated with seizures.

**Key words:** epilepsy, treatment, seizure freedom, AMPA receptor, perampanel.

Cílem léčby pacienta s epilepsií je dosažení stavu bez epileptických záchvatů. Za minimální dobu bezzáchvatovosti, určující plnou kompenzaci, se většinou považují dva roky bez záchvatu s nebo bez terapie (dle Metodického listu č. 1/1989 vypracovaného pracovní skupinou EpiStop). Je řada důvodů, proč se o úplné potlačení záchvatů snažit. Je evidentní, že kompenzace vede k přímému zlepšení zdravotního stavu pacienta. Plná kompenzace vede také ke zlepšení sociální situace a kvality života. Onemocnění epilepsií s sebou přináší stigmatizaci, riziko diskriminace, snižuje možnost pracovního zařazení atd. (Novotná et Rektor, 2016). Pacient s kompenzovanou epilepsií má

nižší pravděpodobnost rozvoje psychiatrické komorbidit (nižší výskyt deprese, úzkostných poruch), nižší riziko poranění a náhlého neočekávaného úmrtí (SUDEP – sudden unexpected death in epilepsy). Pravděpodobnost poranění je o 60% vyšší u pacientů s epilepsií než u zdravých jedinců (Van Den Broek et al., 2004). SUDEP je nejčastější příčina smrti v souvislosti s epilepsií, odpovídá za 7–17% úmrtí (Sperling, 2001). Především generalizované tonicko-klonické záchvaty (GTCS – generalized tonic-clonic seizure) zvyšují riziko jak SUDEP, tak úrazu (Ryvlin et al., 2012; Tellez-Zenteno et Nguyen, 2009).

Z výše uvedeného vyplývá, proč se máme snažit o rychlou a úplnou kompenzaci onemoc-

nění, zejména o eliminaci GTCS, které představují významné riziko pro zdraví a život nemocného. Dosud žádné z antiepileptik (perampanel nevyjímaje) nemá prokázán „specifický“ efekt na snížení rizika SUDEP či úrazu. Snížení těchto rizik se odvozuje ze schopnosti léčby eliminovat GTCS, jako významný rizikový faktor těchto nebezpečných komplikací.

## Perampanel

Velmi dobrý terapeutický profil má z tohoto hlediska jedno z novějších antiepileptik – perampanel. Perampanel (2- (2-oxo-1-fenyl-5-pyridin-2-yl-1,2-dihydropyridin-3-yl) benzotriazol) je nekompetitivní a vysoce selektivní antagonist



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., irektor@med.muni.cz  
Masarykova Univerzita, Centrum pro epilepsie Brno  
1. neurologická klinika LF MU ve FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(3): 208–211  
Článek přijat redakcí: 4. 5. 2017  
Článek přijat k publikaci: 21. 6. 2017

glutamátových receptorů typu AMPA (Hanada et al., 2011). Má schopnost inhibovat AMPA receptory i za přítomnosti vysokých koncentrací glutamátu. AMPA receptory zprostředkovávají v mozku většinu rychlých excitačních neurotransmisí a mají kritický význam pro generování a šíření epileptických záchvatů. Studie prokázaly zvýšenou hustotu AMPA receptorů v neokortexu u pacientů s epilepsií ve srovnání se zdravými kontrolami (Zilles et al., 1999). Receptor AMPA se nachází na postsynaptické membráně, jedná se o iontový kanál s ligandovým vstupem – navázáním glutamátu (nebo jiného agonisty) na receptor dojde k jeho otevření, což iontům umožní prostupovat tímto kanálem a generovat excitační postsynaptické potenciály, které spouštějí akční potenciály (Rogawski, 2011). Perampanel, tedy na rozdíl od ostatních AE, působí mechanismem snížení postsynaptické excitability.

Studie Fáze I ukázaly, že má farmakokinetiku konzistentní s dávkováním jednou denně a je dobře snášen. Absorbce při perorálním podání je rychlá, biodostupnost se blíží 100%. Rovnovážných koncentrací v plazmě dosahuje až po dvou týdenním užívání (Tempelton, 2009). Velmi významně se váže na plazmatické bílkoviny (asi z 95%). Není silným induktorem ani inhibitem cytochromu P450 nebo UGT enzymů. Jeho podávání však může snížit plazmatické koncentrace některých antiepileptik (karbamazepinu, lamotriginu), nebo plazmatické koncentrace naopak zvýšit (oxkarbamazepin). Je metabolizován játry pomocí CYP3A4, jeho efektivita je tedy snížena souběžným podáváním některých induktorů hepatálních enzymů jako oxkarbamazepin, fenytoin a zejména karbamazepin, u kterého je interakce klinicky významná (Steinhoff et al., 2013; Gidal et al., 2015; Kwan et al., 2015). U pacientů užívajících zmíněná antiepileptika může být nutné vyšší dávkování perampanelu z důvodu rychlejší eliminace, avšak podávání 1x denně je i zde postačující. Eliminační poločas perampanelu je 105 hodin, což kromě výhody podávání jednou denně dále může mít také pozitivní efekt u nemocných s nízkou compliance při užívání léku. Během studií Fáze III se neobjevily žádné klinicky významné změny v laboratorních hodnotách, základních životních funkcích ani EKG parametrech (včetně kardiální repolarizace).

Není žádná specifická situace v terapii epilepsie, kdy by bylo jeho podávání kontraindikováno (mimo hypersenzitivitu na lék nebo na některou pomocnou látku). Studie Fáze III zaměřené na dávkování potvrdily jeho bezpečnost a snášenlivost

v dávce 4–12 mg/denně. Perampanel se řadí do kategorie C (FDA bezpečnosti léků v těhotenství), pro nedostatek dat není doporučeno jeho podávání v těhotenství ani při kojení. Nežádoucí účinky (NÚ) nejsou závažné, většinou mají mírnou až střední intenzitu. Patří mezi ně především závratě, dále pak ospalost, bolest hlavy, agresivita, únava, podrážděnost, nárůst hmotnosti. Výhodou je možnost podávání léčiva jednou denně před spaním, což vnímání některých NÚ (únava, somnolence) minimalizuje. Analýza farmakokinetiky a farmakodynamiky prokázala, že pravděpodobnost výskytu většiny NÚ (únava, závratě, nárůst hmotnosti) se zvyšuje úměrně se zvyšující se dávkou perampanelu; projev se především v období titrace (Laurenza et al., 2012; Hussein et al., 2012).

Nejvíce diskutované NÚ jsou psychiatrické. Analýza šesti randomizovaných studií u pacientů s generalizovanými záchvaty ukázala vyšší výskyt agresivity proti placebo (8,8 % perampanel a 2,1 % placebo) a podrážděnosti (8,8 % perampanel a 0,0 % placebo), u jednoho pacienta se objevily oba tyto NÚ současně. Nebylo zaznamenáno žádné sebevražedné jednání ani myšlenky při užívání 8 mg/den. Při dávce 10 mg/den se sebevražedné myšlenky objevily u jednoho pacienta (Pina Garza et al., 2016). Otevřená pokračující studie s perampanelem jako přídatnou terapií u pacientů s idiopatickou generalizovanou epilepsií (Wechsler et al., 2016) prokázala suicidální myšlenky u 3,6 % a suicidální pokus u 2,0 % pacientů, většina těchto pacientů měla psychiatrickou komorbiditu. V retrospektivní multicentrické studii s monoterapií perampanelem byly NÚ zaznamenány ve 12 %, z toho podrážděnost u 3,3 % pacientů proti placebo (Gil-Nagel et al., 2016). Při podávání perampanelu u pacientů s psychiatrickými problémy je tedy na místě zvýšená opatrnost při podávání a dávkování, ale tito pacienti by neměli být automaticky vyloučeni z jeho užívání.

Dalším, především pacienty špatně snášeným NÚ, je nárůst hmotnosti. Ve studiích Fáze 3 byl zaznamenán nárůst hmotnosti o >7 % u pacientů léčených perampanelem (proti placebo). Průměrný nárůst hmotnosti byl však během 19 týdnů jen o 1,3–1,4 kg vyšší než u placebo (French et al., 2012; French et al., 2013).

Úvodní dávka je 2 mg/den. Zvyšovat lze dle tolerance o 2 mg/den po dvou týdnech až na maximální dávku 12 mg/den. U pacientů, kteří užívají léčiva zkracující poločas perampanelu (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin), by se

dávka naopak měla zvyšovat v týdenních intervalech (Rektor, 2013). Dávka 12 mg může znamenat dodatečný terapeutický přínos i u těch pacientů, kteří plně nereagují na dávky do 8 mg a mohou profitovat z vyšší dávky.

Analýza studií Fáze III (Sperling et al., 2016) prokázala účinnost perampanelu jako přídatné terapie u parciálních záchvatů v dávkách 4, 8 a 12 mg/den. Nejlepších výsledků dosahoval u pacientů s frekvencí záchvatů v baseline  $\leq 7,5$ /měsíc. Počet respondérů (responder rate – RR, procento pacientů, u nichž došlo ke snížení frekvence záchvatů minimálně o 50 %) tvořil 42,6–48,8 % pacientů, v závislosti na dávce. Střední procento změny frekvence záchvatů za 28 dní (pozn. tedy v procentech vyjádřený pokles počtu záchvatů za měsíc sledování proti stavu před léčbou) bylo v této podskupině 32,3–47,7 %. U pacientů s vyšší frekvencí záchvatů byla účinnost menší, ale stále signifikantně vyšší ve srovnání s placebem.

Co se týče generalizovaných záchvatů, analýza čtyř otevřených pokračujících studií (Rektor et al., 2016) prokázala účinnost perampanelu v dávce 4–12 mg/den jako přídatné terapie v případě generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. RR byl dosažen u 59,5 % pacientů se sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (SGTCS – secondary generalized tonic-clonic seizures) a u 72,5 % pacientů s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (PGTCS – primary generalized tonic-clonic seizures). Střední procento změny frekvence záchvatů za 28 dnů bylo 66,7 % u SGTCS a 80,6 % u PGTCS. Bezzáchvatovosti bylo dosaženo u 18,4 % pacientů se SGTCS a 16,7 % u pacientů se PGTCS.

## Místo perampanelu v léčebném algoritmu

Perampanel je indikován k přídatné léčbě. Při selhání léčby prvním AE se osvědčuje nejdříve vyzkoušet kombinaci léků, poté postupně snižovat a případně vysadit první lék. Výjimkou jsou pacienti s idiosynkratickou reakcí, kdy je jednoznačně preferovaná substituce (Elger et al., 2008). Monoterapií sice snižujeme riziko vzniku nežádoucích účinků plynoucích z interakcí, avšak racionální polyterapie prokazuje srovnatelný výskyt NÚ jako monoterapie. Výskyt NÚ je determinován více individuální vnímavostí, typem použitého antiepileptika a dovedností lékaře, než počtem současně podávaných antiepileptik a celkovou dávkou (Canevini

et al., 2010). Polyterapii je léčeno až 65 % pacientů (Kwan et Brodie, 2006). Racionální je kombinovat AE s rozdílným mechanismem účinku a potenciálně supraaditivním efektem (Margolis et al., 2010). Protože svým mechanismem působení (na úrovni postsynaptických AMPA receptorů) se Perampanel liší od jiných AE, je z tohoto hlediska výhodné jej kombinovat s kterýmkoliv v praxi užívaným AE. Misto perampanelu je v přidatné léčbě parciálních (fokálních) záchvatů s nebo bez sekundární generalizace a primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů s idiopatickou generalizovanou epilepsií od 12 let věku. Vzhledem k dobré účinnosti na generalizované záchvaty měl by být perampanel zvažován zejména u pacientů s GTCS.

## Závěr

Perampanel je nové AE se specifickým mechanismem účinku, kterým se liší od jiných AE. Je účinným přidatným lékem pro fokální epilepsie.

## LITERATURA

1. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, Perucca E. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug – refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51(5): 797–804.
2. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy & Behavior*. 2008; 12(4): 501–539.
3. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, Kumar D, Rogawski MA. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012; 79: 589–596.
4. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, Laurenza A. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global Phase III study 305. *Epilepsia* 2013; 54(1): 117–125.
5. Gidal BE, Laurenza A, Hussein Z, Yang H, Fain R, Edelstein J, Ferry J. Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy. *Neurology* 2010; 84(19): 1972–1980.
6. Gil-Nagel A, Burd S, Toledo M, Sander JW, Lebedeva A, Patten A, Laurenza A. A retrospective multicenter study to investigate dosage, efficacy, and safety of Perampanel given as monotherapy in routine clinical care in patients with epilepsy. 12<sup>th</sup> European Congress on Epileptology, Prague, Czech Republic, 2016, Poster No: 764.
7. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, Hatakeyama S, Ohgoh M, Ueno M, Nishizawa Y. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1331–1340.
8. Harden C, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors. *Neurology*. 2017; 88: 1674–1680.
9. Hussein Z, Ferry J, Krauss G, Squillacote D. Demographic factors and concomitant antiepileptic drugs have no effect on the pharmacodynamics of Perampanel. 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology, New Orleans, USA. 2012; Abstract No: P06.127.
10. Kwan P, Brodie M. Combination therapy in epilepsy. *Drugs*. 2006; 66(14): 1817–1829.
11. Kwan P, Brodie MJ, Laurenza A, FitzGibbon H, Gidal BE. Lze očekávat, že bude používán i pro sekundární monoterapii (tj. po vysazení druhého AE, s kterým byl původně podáván v dvojkombinaci). Řada studií prokázala velmi dobrý efekt perampanelu na generalizované tonicko-klonické záchvaty (jak primárně, tak i sekundárně). Je tedy vhodným lékem na léčbu nejenom fokálních (což byla jeho původní indikace), ale i generalizovaných epilepsií, včetně idiopatické generalizované epilepsie. Toto zjištění je důležité pro praxi – jsou to totiž především generalizované tonicko-klonické záchvaty, které zvyšují riziko poranění či SUDEP. Výhodou perampanelu je jeho dlouhý eliminační poločas, který umožňuje podávání jedenkrát denně (minimalizují se tak některé NÚ), a tím se zvyšuje compliance s léčbou (není riziko výrazného kolísání plazmatické hladiny při zapomenutí užití léčiva). Vzhledem k unikátnímu mechanismu působení a relativně nízkému interaktivnímu potenciálu se může velmi dobře kombinovat s dalšími AE.
12. Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, Copher R, Cavazos JE. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA neurology* 2014; 71(8): 985–993.
13. Laurenza A, Ferry J, Hussein Z. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of perampanel: a pooled analysis from three phase III trials. *Epilepsy Curr*. 2012; 12(Suppl. 1): 216–7.
14. Marusič P, Krijtová H. Kompenzovaný pacient s epilepsií – cesta a cíl. *Neurol. praxi* 2011; 12(6): 407–410.
15. Novotná I, Rektor I. The long-term development of public attitudes towards people with epilepsy in the Czech Republic: 1981, 1984, 1998 and 2009 studies. 2016; *Acta Neurologica Scandinavica*.
16. Piña-Garza JE, Rosenfeld W, Saeki K, Villanueva V, Yoshinaga H, Bibbiani F, Yang H, Patten A, Williams B, Laurenza A. Efficacy and tolerability of perampanel in adolescent patients with generalized seizure types: a pooled analysis of six randomized studies. 12<sup>th</sup> European Congress on Epileptology, Prague, Czech Republic, 2016, Poster No: 629.
17. Rektor I. Perampanel. A novel, non-competitive, selective AMPA receptor antagonist as adjunctive therapy for treatment-resistant partial-onset seizures. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2013; 14(2): 225–235.
18. Rektor I, Kraus GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, Vaiciene-Magistris N, Kuba R, Squillacote D, Gee M, Kumar D. Perampanel Study 207: long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2012; 126: 263–269.
19. Rektor I, Kraus GL, Inoue Y, Kaneko S, Williams B, Patten A, Bibbiani F, Laurenza A, Wechsler RT. Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel: pooled analyses of four open-label extension studies. The 69<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Boston, USA, 2017. Poster No: 238.
20. Renfro JB, Lagae L, Williams B, Yang H, Kumar D, Laurenza A. Adjunctive Perampanel in adolescents with inadequately controlled partial seizures: efficacy and safety results from study 235. *Neurology*. 2015; 84(14): P7–008.
21. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents*. 2011; 11(2): 56–63.
22. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman L M, Bird J, Bleasel A, Lerche H. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTERMUS): a retrospective study. *The Lancet Neurology* 2012; 12(10): 966–977.
23. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. *EpiStop* 2013.
24. Sperling MR. Sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsy currents* 2001; 1(1): 21–23.
25. Sperling M, Williams B, Laurenza A, Patten A, Yang H. Efficacy of perampanel by baseline seizure frequency in patients with partial seizures. 12<sup>th</sup> European Congress on Epileptology, Prague, Czech Republic, 2016, Poster No: 594.
26. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, Squillacote D, Yang H, Zhu J, Laurenza A. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013; 54(8): 1481–1489.
27. Tellez-Zenteno J, Nguyen R. Injuries in epilepsy: a review of its prevalence, risk factors, type of injuries and prevention. *Neurology international* 2009; 1(1): 20.
28. Templeton D. Pharmacokinetics of perampanel, a highly selective AMPA-type glutamate receptor antagonist. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl. 11): abstract 1.199.
29. Van Den Broek M, Beghi E. Accidents in patients with epilepsy: types, circumstances, and complications: a European cohort study. *Epilepsia* 2004; 45(6): 667–672.
30. Wechsler RT, French J, Trinka E, Brandt C, O'Brien T, Bibbiani F, Patten A, Laurenza A. A Long-term safety and efficacy outcomes of adjunctive perampanel in patients with drug-resistant primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: an open-label extension. 12<sup>th</sup> European Congress on Epileptology, Prague, Czech Republic, 2016, Poster No: 555.
31. Zilles K, Qü MS, Köhling R, Speckmann EJ. Ionotropic glutamate and GABA receptors in human epileptic neocortical tissue: quantitative in vitro receptor autoradiography. *Neuroscience* 1999; 94(4): 1051–1061.

Nežádoucí účinky jsou většinou nezávažné, i při vyšším dávkování je jejich intenzita mírná až střední. Nejčastějším je vertigo, které může být minimalizováno podáváním léku před spaním. Obáváním NÚ je vyšší iritabilita až agresivita. V takových případech doporučujeme snížit dávku. Opatrnosti je třeba u pacientů se psychiatrickou komorbiditou. Tito pacienti by ale neměli být předem automaticky z možnosti jeho užívání vyloučeni. Veškerá dostupná data ukazují vysokou účinnost a dobrý bezpečnostní profil perampanelu. Kam tedy s perampanelem? Cílem článku je upozornit, že perampanel by neměl být rezervován pro vysoce farmakoresistentní pacienty, u nichž všechny ostatní AE selhaly, ale mohl by si najít místo jako lék volby u pacientů, u kterých selhala monoterapie prvním AE.

*Zpracování této práce bylo podpořeno společností Eisai GmbH, organizační složka.*