

Fycompa u dětí – možnosti použití a praktické zkušenosti

MUDr. Michal Ryzí, Ph.D., MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D., MUDr. Michaela Habalová, doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno
Centrum pro epilepsie Brno

Schválené možnosti antiepileptické terapie v dětském věku jsou omezenější než v dospělosti a proces zařazení nového antiepileptika v dětství je většinou zdlouhavější. Cílem přehledného článku je podání ucelených informací o perampanelu, jeho nových indikacích i praktických zkušenostech. Fycompa® (perampanel – PER) má unikátní mechanismus účinku, nízký interaktivní potenciál, je bezpečný a dobře snášený a vykazuje dobrou snášenlivost i v dlouhodobém měřítku. Při správném použití může být vhodným lékem v přídatné terapii i v časných fázích léčby.

Klíčová slova: epilepsie, léčba, perampanel, indikace u dětí.

Fycompa in children – possibilities of use and practical experience

Approved options of antiepileptic treatment in children are limited in comparison with adults and the process of introduction of new antiepileptic drug is often longer. The aim of this review is to present comprehensive information concerning perampanel, its new indications and practical experience. Fycompa® (perampanel – PER) is antiepileptic drug with a specific mechanism of action low interactive potential, safe and well tolerated, with satisfactory long term tolerability profile. When rightly use it can be usable add-on therapy in early phase of treatment.

Key words: epilepsy, treatment, perampanel, indication in children.

Úvod

Množství antiepileptik aktuálně dostupných k použití by se na první pohled mohlo jevit jako dostatečné. Při bližším prozkoumání indikačních a preskripčních omezení v dětském věku velmi brzo zjistíme, že tomu tak zcela není. Velká část dostupných antiepileptik uvedených v doporučení i odborných společností má výrazná indikační a věková omezení a vede k častému použití v off label indikacích. Použití v off label indikacích v pediatrické terapii je považováno za výrazně čtenější než v dospělém věku a mezi nejčastěji takto používaná léčiva patří léky k terapii nemoci centrální nervové soustavy a srdce.

Použití AED v off label indikacích jsou literárně uváděna v širokém rozmezí od 46 % (Radley et al., 2001) do 66,6 % (Egualo et al., 2012). Tato čísla zahrnují použití AED i v jiných indikacích než k terapii epilepsie. Pokud se podíváme na dostupná data o použití AED v off label indikaci v terapii epilepsií, jako příklad nám může sloužit multicentrická studie italských autorů s 1 124 farmakorezistentními pacienty, která uvádí off label užití u 31 % dospělých pacientů s epilepsií a 53 % u dětí (Franco et al., 2014).

Ačkoliv je použití off label velmi čtené, po právní i odborné stránce staví předepisujícího lékaře do velmi dyskomfortní situace. Při hledání příčin této situace se dostáváme k proble-

matice současného schvalování AED k jejich užití. U onemocnění postihujících dospělé i děti jsou léky často schvalovány pro dospělé před dokončením nebo dokonce zahájením klinických studií u dětí (Arzimanoglou et al., 2019; Pellock et al., 2017). Komplexní etické a metodické problémy vedou často k tomu, že u pediatrické populace je prováděno jen málo randomizovaných kontrolovaných studií (Thijs et al., 2019; Camfield et Camfield, 2015).

Regulační orgány uznávají extrapolace údajů o účinnosti u dospělých na děti, pokud je progresse onemocnění i reakce na léčbu v obou skupinách podobná. Extrapolace údajů o klinické účinnosti u dětí s epilepsií



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Ryzí, Ph.D., ryzi.michal@fnbrno.cz

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum pro epilepsie, Černopolní 9, 613 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(4): 338–342

Článek přijat k publikaci: 15. 7. 2021

Tab. 1. Doporučení titrace dle souhrnů údajů o přípravku, SPC revize 11/2020

	Dospělí/dospívající (věk 12 let nebo více)	Děti (4–11 let); s tělesnou hmotností:		
		≥ 30 kg	20 ≤ 30 kg	< 20 kg
Doporučená počáteční dávka	2 mg/den	2 mg/den	1 mg/den	1 mg/den
Titrace (postupné přírůstky)	2 mg/den (ne častěji než jednou týdně)	2 mg/den (ne častěji než jednou týdně)	1 mg/den (ne častěji než jednou týdně)	1 mg/den (ne častěji než jednou týdně)
Doporučená udržovací dávka	4–8 mg/den	4–8 mg/den	4–6 mg/den	2–4 mg/den
Titrace (postupné přírůstky)	2 mg/den (ne častěji než jednou týdně)	2 mg/den (ne častěji než jednou týdně)	1 mg/den (ne častěji než jednou týdně)	0,5 mg/den (ne častěji než jednou týdně)
Maximální doporučená dávka	12 mg/den	12 mg/den	8 mg/den	6 mg/den

však nemusí být jednoznačná. Mezi dospělou a dětskou populací najdeme v epileptologii rozdíly téměř ve všem, počínaje incidencí a konče rozdíly v syndromech, zastoupení jednotlivých typů záchvatů či etiologii. Přesto se obecně uznává, že antiepileptika, která jsou účinná u dospělých, budou vykazovat účinnost u dětí a dospívajících, a že potenciálními rozdíly jsou profily farmakokinetiky a nežádoucích účinků. Z tohoto důvodu proto musí být bezpečnost a snášenlivost hodnoceny v prospektivních studiích.

Antiepileptikem s novým schválením použití v časnějším věku právě na podkladě prospektivních studií je perampanel, kterému se budeme věnovat v následujícím textu. Perampanel byl do klinické praxe zaveden v roce 2012 s aktuální poslední změnou indikačních kritérií EMA v 11/2020, od kdy je schválen v následující indikaci. Přípravek Fycompa (perampanel) je indikován k přidatné léčbě parciálních záchvatů (POS) se sekundární generalizací nebo bez ní u pacientů ve věku od 4 let a primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (PGTCS) u pacientů ve věku od 7 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií.

Mechanismus účinku a farmakologické vlastnosti

Perampanel (2-(2-Oxo-1-fenyl-5-pyridin-2-yl-1,2-dihydropyridin-3-yl)benzonitril) (PER) je nekompetitivní a selektivní antagonist glutamátových receptorů typu AMPA (Hanada et al., 2011). AMPA receptory zprostředkovávají v mozku většinu rychlých excitačních neurotransmisí a mají kritický význam pro generování a šíření epileptických záchvatů. 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 a má schopnost inhibovat AMPA receptory i za přítomnosti vysokých koncentrací glutamátu.

Absorpce při perorálním podání je rychlá, biodostupnost se blíží 100 %. Rovnovážných koncentrací v plazmě dosahuje až po dvoutýdenním užívání (Tempelton, 2009). Biologický poločas je 105 hodin. Velmi významně se váže na plazmatické bílkoviny (asi z 95 %). Není silným induktorem ani inhibitorem cytochromu P450 nebo UGT enzymů a neovlivňuje tedy výrazněji hladiny jiných antiepileptik. Je metabolizován játry pomocí CYP3A4, jeho expozice 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; Kwan et al., 2015). U pacientů užívajících zmíněná antiepileptika může být nutné vyšší dávkování perampanelu z důvodu rychlejší eliminace a současně je možná rychlejší titrace – blíže viz dávkovací schémata níže v textu (Tab. 1).

Farmakokinetická data u dětských pacientů byla získávána v rámci několika klinických studií zahrnujících dospělé a dospívající a dále studie 311 (Fogarasi et al., 2020), jejíž cílovou skupinou byli pacienti ve věku 4–12 let. V provedených simulacích bylo dosaženo obdobných farmakokinetických hodnot jako u dospělého s hmotností nad 60 kg při dávce 8 mg u následujících hodnot dle věkových

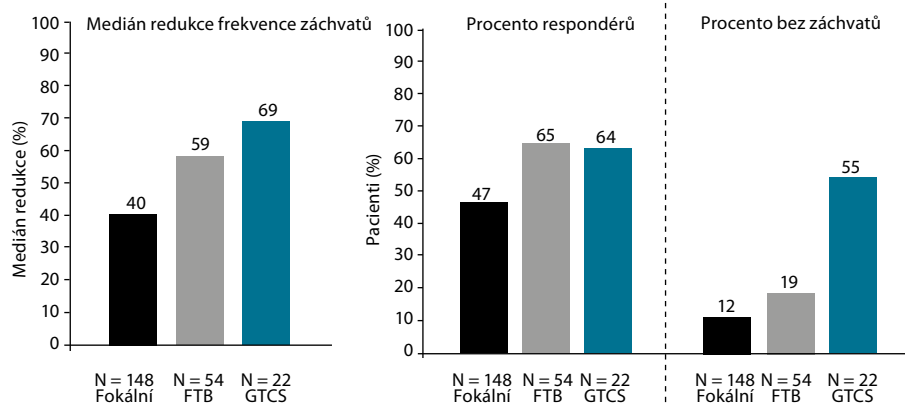
skupin. U dětí < 20 kg to bylo při dávce 4 mg jednou denně, u dětí s hmotností 20–30 kg při dávce 6 mg jednou denně a nad 30 kg při dávce 8 mg jednou denně.

Účinnost, bezpečnost a tolerabilita

Údaje o účinnosti, bezpečnosti a tolerabilitě v dětském věku uvádíme zejména na základě výsledků multicentrické, otevřené jednoramenné studie k vyhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti perampanelu u dětí ve věku ≥ 4 až < 12 let s nedostatečně kontrolovanými fokálními nebo primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty – Perampanel study 311 (Fogarasi et al., 2020) a doplňujeme výsledky observačních studií i vlastních pozorování. Do studie 311 bylo zařazeno 180 pacientů a studii dokončilo 146 pacientů (81,1 %). Důvodem ukončení byl výskyt nežádoucích účinků u 14 pacientů, neadekvátní terapeutická odpověď u 8 pacientů, rozhodnutí pacienta u 7 případů, odvolání souhlasu u 2 a ostatní důvody u 3 pacientů. Cílová titrační dávka byla stanovena na 8 mg u pacientů bez současného podávání induktorů a až 12 mg u pacientů s induktory (v případě klinické potřeby s možností navýšení na 12 mg respektive 16 mg). Průměrná použitá dávka byla 7 mg v celém souboru i při rozdělení na skupiny se záchvaty fokálními (FS), fokálními s přechodem v bilaterální (FTB) i generalizovanými tonicko-klonickými (GTCS). Rozdíl v průměrné použité dávce byl jen mezi skupinou pacientů bez induktorů (9 mg) a skupinou s induktory (6 mg). Medián redukce záchvatů byl 40 % u FS, 59 % u FTB a 69 % u GTCS. Zastoupení respondérů bylo 47 % u FS, 65 % u FTB a 64 % u GTCS. Bezzáchvatovosti bylo dosaženo u 12 % FS, 19 % FTB a 55 % GTCS (Obr. 1).

Obdobné výsledky ohledně účinnosti popisují i publikované observační studie (Heyman et al., 2017; De Liso et al., 2016; Biro et al., 2015) s poměrem respondérů 31–50 % a bezzáchvatovostí 4,8–12,5 %. Pro srovnání v prezentovaném souboru 38 pacientů z našeho pracoviště byl poměr respondérů 27 % a bezzáchvatovosti bylo dosaženo u 8 % pacientů. Mezi nejčastější vysvětlení rozdílů ve výsledcích je různé zastoupení jednotlivých epileptických syndromů i různá závažnost farmakorezistence.

Obr. 1. Účinnost dle typu záchvatů (Fogarasi et al., 2020)



Fogarasi et al. *Epilepsia* 2020; 61: 125–37.

Perampanel je všeobecně považován za bezpečné a dobře tolerované AED. V citované studii 311 hlásilo nežádoucí účinky 89 % pacientů, závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u 15 % pacientů. Výskyt nežádoucích účinků vedl u 47 % ke změně dávkování perampanelu a u 9 % pacientů k ukončení léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla somnolence (26 %) a nazofaryngitida (19 %), dále byly popisovány závratě, iritabilita, pyrexie, zvracení. Psychické obtíže často zmiňované ve studiích dospělého věku byly popisovány souhrnně u 5 % pacientů (bradyphrenia u 3 %, abnormální chování u 1 % a afektivní labilita u 1 %). V některých observačních studiích (Datta et al., 2017; Biro et al., 2015) byl výskyt změn nálady, iritability či agresivity popisován čtenější (24–50 %). Rozdíl bývá nejčastěji vysvětlován rozdílným, pomalejším titračním schématem a nižšími dávkami, což je v souladu i s našimi zkušenostmi. V souboru námi prezentovaných pacientů byl výskyt psychických obtíží 11 % (změny chování 5 %, agresivita 3 %, apatie 3 %) a výskyt přechodných nežádoucích účinků odeznělých po zpomalení titrace nebo snížení dávky 18 %. V dalších observačních studiích, zejména asijské populace, bývají čteněji uváděny nežádoucí účinky kožní, zejména raš (Lin et al., 2018). Během dlouhodobé léčby perampanelem nebyly hlášeny žádné klinicky významné změny oproti výchozímu stavu pro kognici, chování, výšku, tělesnou hmotnost

a růst. Míra udržení na léčbě (retention rate) bývá v observačních studiích s dětskými pacienty udávána 83–87 % po 3 měsících, 60,1–71 % po 6 měsících a 47–60,4 % po 12 měsících v souladu se studiemi dospělých (Swiderska et al., 2017; Rektor et al., 2013).

Dávkování

Doporučená dávkovací schémata ukazuje tabulka 1. Při prvním pohledu nepůsobí titrační schéma zcela přehledně. Je potřeba však zdůraznit, že je pro každou skupinu rozepsáno ve dvou titračních krocích, jednak do doporučené dávky a následně do maximální doporučené dávky pro danou hmotnostní a věkovou skupinu. Obecně je délka titračního kroku 2 týdny a u pacientů užívajících léky, které zkracují poločas perampanelu, lze délku titračního kroku zkrátit na 1 týden. Mezi tyto indukory jsou tradičně zařazováni karbamazepin, fenytoin a oxkarbazepin. Oxkarbazepin není v ČR běžně užíván a o jemu podobném eslicarbazepinu nejsou ve vztahu k perampanelu dostupné literární údaje. V případě kombinace s těmito indukory je vhodné zvažovat i použití dávek vyšších než maximální doporučená dle tolerance pacientem.

Závěr

V souvislosti s dávkováním se nabízí i rozvaha o zařazení perampanelu do léčebného

algoritmu. Do listopadu 2020 byl perampanel indikován od 12 let věku. Nejvíce dostupných dat pocházelo od pacientů vysoce farmakorezistentních v pozdějších fázích léčby. I v našem souboru pacientů byl použit průměrně jako 9. AED ($9,1 \pm 2,4$) a nejčastěji byl použit do trojkombinace (průměrný počet použitých AED u jednoho pacienta byl $3,4 \pm 0,7$). V současnosti již existuje množství dat z observačních studií, které opravňuje jeho použití v dřívějších fázích léčebného algoritmu. Ty potvrzují vyšší účinnost a tolerabilitu při použití v časně přidatné terapii než u vyselektovaných farmakorezistentních pacientů, jak je tomu běžné i u ostatních AEDs. K jeho časnějšímu použití rozhodně pomáhá i jeho aktuální schválení v nižších věkových kategoriích. Perampanel je nyní nově (od 11/2020) indikován k přidatné léčbě parciálních záchvatů ve věku od 4 let a primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů ve věku od 7 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií. Důvodem schválení použití u primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů byl malý výskyt těchto záchvatů v nižší věkové skupině.

Ve srovnání s některými konkurenčně zvažovanými AEDs schválenými v indikačních skupinách daných věkem a typem záchvatů se může s výhodou uplatnit jeho minimální interakce s ostatními AEDs, jeho unikátní mechanismus účinku umožňující i supraaditivní efekt i relativně krátká doba titrace (4–6 týdnů do doporučené dávky). Další jeho zvažovanou výhodou umožňující časně zařazení je i jeho výraznější účinnost na generalizované tonicko-klonické záchvaty. Jejich výrazná redukce či vymizení je pacientem, ale zejména rodinnými příslušníky, vždy výrazně pozitivně hodnocena. Dalším jeho zvýhodněním by mohlo v blízké budoucnosti být i plánované zavedení perorální suspenze umožňující dodržení titračního schématu i v nejnižších hmotnostních skupinách a plná úhrada zdravotními pojišťovnami.

Zpracování tohoto článku bylo podpořeno společností Eisai.

LITERATURA

1. Arzimanoglou A, Kalilani L, Anamoo MA, Cooney M, Golembesky A, Taeter C, Bozorg A, Tofighy A, Wheless J. Role of observational studies in supporting extrapolation of efficacy data from adults to children with epilepsy – A systematic

review of the literature using lacosamide as an example. *Eur J Paediatr Neurol* 2019; 23: 589–603.

2. Biró A, Stephani U, Tarallo T, Bast T, Schlachter K, Flegler M, Kurlmann G, Fiedler B, Leiz S, Nikanorova M, Wolff M,

Müller A, Selch C, Staudt M, Kluger G. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics* 2015; 46(2): 110–116.

INZERCE

3. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015; 17(2): 117–123.
4. Danhofer P, Habalová M. Perampanel v dětské epileptologii – naše zkušenosti. 54. eesko-slovenské dny dětské neurologie. Sborník abstrakt. 2021.
5. Datta AN, Xu Q, Sachedina S, Boelman C, Huh L, Connolly MB. Clinical Experience With Perampanel for Refractory Pediatric Epilepsy in One Canadian Center. *Journal of Child Neurology* 2017; 32(9): 834–839.
6. De Liso P, Vigeveno F, Specchio N, De Palma L, Bonanni P, Osanni E, Coppola G, Parisi P, Grosso S, Verrotti A, Spalice A, Nicita F, Zamponi N, Siliquini S, Giordano L, Martelli P, Guerrini R, Rosati A, Ilvento L, Belcastro V, Striano P, Vari MS, Capovilla G, Beccaria F, Bruni O, Luchetti A, Gobbi G, Russo A, Pruna D, Tozzi AE, Cusmai R. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies-An Italian observational multicenter study. *Epilepsy Res* 2016 127: 93–100.
7. Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch Intern Med* 2012; 172(10): 781–788.
8. Fogarasi A, Flamini R, Milh M, Phillips S, Yoshitomi S, Patten A, Takase T, Laurenza A, Ngo LY. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2020; 61(1): 125–137.
9. Franco V, Canevini MP, Capovilla G, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Guerrini R, La Neve A, Rosati E, Specchio LM, Striano S, Tinuper P, Perucca E. Off-Label Prescribing of Antiepileptic Drugs in Pharmacoresistant Epilepsy: A Cross-Sectional Drug Utilization Study of Tertiary Care Centers in Italy. *CNS Drugs* 2014; 28: 939–949.
10. 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.
11. Heyman E, Lahat E, Levin N, Epstein O, Lazinger M, Berkovitch M, Gandelman-Marton R. Tolerability and efficacy of perampanel in children with refractory epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59(4): 441–444.
12. Kwan P, Brodie MJ, Laurenza A, FitzGibbon H, Gidal BE. Analysis of pooled phase III trials of adjunctive perampanel for epilepsy: impact of mechanism of action and pharmacokinetics on clinical outcomes. *Epilepsy research* 2015; 117: 117–124.
13. Lin KL, Lin JJ, Chou ML, Hung PC, Hsieh MY, Chou IJ, Lim SN, Wu T, Wang HS. Efficacy and tolerability of perampanel in children and adolescents with pharmacoresistant epilepsy: The first real-world evaluation in Asian pediatric neurology clinics. *Epilepsy Behav* 2018; 85: 188–194.
14. Pellock JM, Arzimanoglou A, D'Cruz O, Holmes GL, Nordli D, Shinnar S, Pediatric Epilepsy Academic Consortium for Extrapolation. Extrapolating evidence of antiepileptic drug efficacy in adults to children ≥2 years of age with focal seizures: The case for disease similarity *Epilepsia*. 2017; 58(10): 1686–1696.
15. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006; 166(9): 1021–1026.
16. Rektor I, Krauss GL, Inoue Y, Kaneko S, Williams B, Patten A, Bibbiani F, Laurenza A, Wechsler RT. Long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in open-label extension (OLEx) studies: post hoc analysis. *Epilepsia* 2017; 58: S110–S110.
17. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents* 2011; 11(2): 56–63.
18. Swiderska N, Tan HJ, Rajai A, Silwal A, Desurkar A, Martland T. Effectiveness and tolerability of Perampanel in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: A UK national multicentre study. *Seizure* 2017; 52: 63–70.
19. 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.
20. Templeton D. Pharmacokinetics of perampanel, a highly selective AMPA-type glutamate receptor antagonist. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl. 11): abstract 1.199.
21. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* 2019; 393(10172): 689–701.