

Fycompa® (perampanel) – nový lék pro léčbu epilepsie

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.

Centrum pro epilepsie Brno, I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Fycompa® (perampanel) je novým lékem obtížně léčitelné fokální epilepsie. Je selektivním nekompetitivním antagonistou AMPA receptoru. Je indikován k přídatné léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací i bez ní u dvanáctiletých a starších pacientů trpících epilepsií. Perampanel prokázal účinnost v širokém spektru preklinických modelů záchvatů. Klinické studie Fáze I a II prokázaly, že má příznivý profil bezpečnosti a je dobře snášen. Tři studie Fáze III a pokračovací studie (až 4 roky) prokázaly, že přídatné podávání perampanelu v dávce 4–12 mg/den významně zlepšilo kontrolu záchvatů. Mechanismus účinku, který je odlišný od všech jiných AE, může vést k potlačení záchvatů u nemocných s jinak farmakorezistentní epilepsií. Perampanel je slibným lékem pro přídatnou léčbu parciálních sekundárně generalizovaných záchvatů adolescentů a dospělých, s dobrou snášenlivostí, nízkým potenciálem pro interakce s jinými léky a příznivou farmakokinetikou, která umožňuje podávání léku jednou denně.

Klíčová slova: antagonist AMPA receptoru, antiepileptikum, parciální epilepsie, perampanel, refraktorní epilepsie.

Fycompa® (perampanel): a novel drug for treating epilepsy

Fycompa® (perampanel) is a new drug for difficult to treat focal epilepsy. It is a selective non-competitive antagonist of the AMPA receptor, indicated for the adjunctive treatment of partial-onset seizures with or without secondarily generalisations in patients with epilepsy aged 12 years and older. Perampanel has demonstrated efficacy in a broad spectrum of preclinical models of seizures. Clinical trials Phase I and II showed a favourable safety profile and a good tolerability. Three Phase III studies and the follow-up study (up to 4 years) showed that the adjunctive treatment with perampanel at the dose of 4–12 mg/day has significantly improved the seizure control. Mechanism of action of perampanel is different than one of all the others antiepileptic drugs. It can be presumed that it could suppress seizures even in patients with otherwise pharmacoresistant epilepsy. Perampanel is a promising drug for the adjunctive treatment of partial and secondary generalised seizures of adolescents and adults, with good tolerability, low potential for interactions with other drugs and with favourable pharmacokinetics, which enables once-daily drug administration.

Key words: AMPA receptor antagonist, antiepileptic drug, partial epilepsy, perampanel, refractory epilepsy.

Neurol. praxi 2015; 16(3): 167–170

Fycompa® (perampanel) je nově dostupný lék indikovaný k přídatné léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací i bez ní u dvanáctiletých a starších pacientů trpících epilepsií (přehled viz Rektor, 2013).

I přes dostupnost více než 20 schválených antiepileptik (AE) není možné dosáhnout úplného potlačení záchvatů u 25–30 % pacientů s epilepsií. Po selhání dvou až tří AE je převážná většina pacientů rezistentních na dostupnou léčbu AE. Proto je důležité vyvíjet inovativní léky s novými mechanismy účinků, které by mohly být účinné, i když dosavadní léčba selhává. Nové léky jsou zpravidla registrované pro přídatnou léčbu epilepsie dospělých, pokud však prokáží výhodný profil, může být jejich indikace rozšířena například na monoterapii nebo užití u dětí (Brodie et al., 2014; Ben Menachen, 2014).

Při hledání nových AE bylo zjištěno, že antagonisté receptorů typu AMPA mají protizáchvatový potenciál. Receptory AMPA i receptory NMDA jsou tak zvané „ionotropní receptory“ glutamátu. Receptor AMPA je 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). AMPA receptory zprostředkovávají v mozku většinu rychlých excitačních neurotransmisí a mají kritický význam pro generování a šíření epileptických záchvatů.

Perampanel (2- (2-oxo-1-fenyl-5-pyridin-2-yl-1,2-dihydropyridin-3-yl) benzonitril) je orálně působící nekompetitivní a vysoce selektivní antagonist glutamátových receptorů typu AMPA (Hanada et al., 2011), s eliminačním poločasem u zdravých dobrovolníků ($t_{1/2}$) 59–129 hodin (Templeton, 2009). Z jeho farmakodynamických vlastností je důležité, že se velmi významně váže na plazmatické bílkoviny (asi z 95 %). Rovnovážných koncentrací v plazmě dosahuje až za 14 dní. V preklinických modelech prokázal široké spektrum protizáchvatové aktivity. Studie Fáze I ukázaly, že má farmakokinetiku konzistentní s dávkováním jednou denně a je dobře snášen. Dvě studie Fáze II zaměřené na škálu dávkování potvrdily bezpečnost a sná-

šenlivost perampanelu v dávce 4–12 mg/denně. Účinnost a snášenlivost přídatného perampanelu byla následně prokázána ve třech velkých dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, studiích Fáze III a v pokračovacích studiích.

Bezpečnost a snášenlivost

Jako v případě jiných AE se i u perampanelu nejčastější nežádoucí účinky (NÚ) týkají CNS. Nežádoucí účinky nejsou závažné; nejčastější jsou závratě, somnolence, diplopie a ataxie. Lze je minimalizovat především podáváním léku před spaním. Většina NÚ je mírné až střední intenzity. Analýza farmakokinetiky a farmakodynamiky prokázala, že pravděpodobnost výskytu únavy, ospalosti, poruch chůze, závratí, nárůstu hmotnosti, podrážděnosti, dysartrie a euforických nálad vzrostla se zvyšující se dávkou perampanelu (Laurenza et al., 2012; Hussein et al., 2012). Ve studiích fáze II i III během udržovacího období nebyly NÚ častější než v době titrace, přestože byla jeho délka ve srovnání s titračním obdobím dvojnásobná.

Většina závažných nepříznivých událostí ve studiích Fáze III souvisela s epilepsií (Krauss et

al., 2012; French et al., 2012; French et al., 2013). Neobjevily se žádné klinicky významné změny v laboratorních hodnotách, základních životních funkcích ani EKG parametrech (včetně kardiální repolarizace). Nárůst hmotnosti o > 7 % hlásilo více pacientů léčených perampanelem ve srovnání s pacienty, kteří v rámci Fáze III zkoušek dostávali placebo, průměrný nárůst hmotnosti byl během 19 týdnů jen o 1,3–1,4 kg vyšší než u placeba (French et al., 2012; French et al., 2013). Jen tři NÚ vedly u více než 1 % celkové populace pacientů v době pokračující studie k přerušení léčby. Jednalo se o závratě (3,0 %), podrážděnost (1,2 %) a agresivitu (1,1 %). Agresivita byla častější u vyšších dávek. Většina NÚ byla mírné nebo střední intenzity a došlo k zotavení buď spontánně, nebo po úpravě dávky. Incidence sebevražedných myšlenek byla srovnatelná s placebem. Nebylo hlášeno zneužívání perampanelu ani jeho používání k jiným účelům.

V pokračující studii (Rector et al., 2012; Krauss et al., 2014) (po až 4 letech léčby) jediný psychiatrický NÚ, který se vyskytl u > 5 % pacientů, byla úzkost (7,2 %); u 90 % těchto pacientů byla intenzita úzkosti považována za mírnou. Závažné NÚ byly hlášeny u 15,2 % pacientů (N = 21). U čtyř pacientů mohly souviset i s léčbou (křeče, schizofrenie, status epilepticus a generalizované záchvaty).

Účinnost

Tři studie prováděné v rámci Fáze III měly podobný design a identické výstupy a umožňovaly, aby byly údaje od všech pacientů sdruženy a opětovně analyzovány (Steinhoff et al., 2013). Podíl respondérů (responder rate – RR) byl u pacientů s parciální epilepsií užívajících perampanel v dávkách 4, 8 a 12 mg denně významně vyšší ve srovnání s placebem; u 8 a 12 mg denních dávek dosahoval 35 % ($p < 0,001$). U pacientů s komplexními parciálními (CP) a sekundárně generalizovanými (SG) záchvaty dosahoval RR 39 % a u podskupiny se SG záchvaty 61 %.

Mediánní procento změny frekvence (od baseline po dvojité zaslepenou fázi) bylo signifikantně vyšší ve srovnání s placebem u 4 mg ($p < 0,01$), 8 mg ($p < 0,001$) a 12 mg denních dávek ($p < 0,001$).

Perampanel (8 mg) snížil frekvenci CP + SG záchvatů od baseline až o 36 % ($p < 0,001$). U 4, 8 a 12 mg perampanelu bylo ve srovnání s placebem pozorováno signifikantní snížení frekvence SG záchvatů oproti baseline; při dávce dávek 8 mg dosahovala redukce 63 % ve srovnání s 19 % redukcí u placeba ($p < 0,001$). U 17 % pacientů dosaženo 75 % snížení frekvence záchvatů. U pod-

skupiny CP + SG bylo 75 % redukce frekvence dosaženo u 21 %; u pacientů se SG u 47 %.

Nepřítomnost záchvatů byla analyzována během pokračující studie u pacientů s údaji z nejméně šestiměsíčního (N = 586), devítiměsíčního (N = 410) a dvanáctiměsíčního (N = 238) období. U těch, kteří užívali perampanel po 6 a více měsíců, se záchvaty neobjevily během posledních tří měsíců v 16,4 % případů, a po celých 6 měsíců v 8,9 % případů. U pacientů, kteří užívali perampanel 9 měsíců a déle, či 12 měsíců a déle, byla úplná nepřítomnost záchvatů hlášena v 7,6 %, respektive 7,1 %.

Výsledky ve skupině adolescentů ve věku 12–17 odpovídaly výsledkům celkové populace; minimální účinná denní dávka byla 4 mg (Rosenfeld et al., 2015).

Observační studie v podmínkách běžné klinické praxe (Steinhoff et al., 2014) provedená v Rakousku a Německu zařadila 281 pacientů. Průměrná dávka perampanelu byla 7,7 mg/den (4–15 mg). 16 % pacientů užívalo před nasazením perampanelu jedno AE, 43 % dvě, 22 % tři a 18 % čtyři AE. Pro všechny záchvaty dosáhl podíl respondérů 50 %, u 15 % pacientů bylo dosaženo stavu bez záchvatů. Po 6 měsících setrvalo na léčbě 60 % pacientů. Nejčastěji pozorovanými NÚ byla ospalost (24,6 %), závratě (19,6 %), ataxie (3,9 %), agresivita (2,8 %), nauzea (2,5 %) a iritabilita (2,1 %).

Přídatná terapie

Není silným induktorem ani inhibitorem cytochromu P450 nebo UGT enzymů. Jeho podávání však může snížit plazmatické koncentrace některých antiepileptik (karbamazepinu, lamotriginu), nebo plazmatické koncentrace naopak zvýšit (oxcarbamazepin). U pacientů užívajících karbamazepin, oxkarbamazepin nebo fenytoin byla plazmatická koncentrace perampanelu nižší než u pacientů, kteří induktory hepatálních enzymů (IHE, tedy indukující CYP450) neužívali; plazmatická koncentrace však přesto u obou skupin narůstala úměrně dávce (Hussein et al., 2012). Podle očekávání byl vzhledem k nižší plazmatické koncentraci perampanelu jak podíl respondérů (RR), tak změna frekvence záchvatů, u pacientů léčených perampanelem a užívajících IHE nižší, než u pacientů užívajících AE jiného typu než IHE. K navození klinické účinnosti by měl být perampanel dávkován bez ohledu na jiná AE, avšak je třeba zohlednit, že u pacientů užívajících karbamazepin, oxkarbamazepin nebo fenytoin může být nutná vyšší dávka perampanelu. Společné užívání perampanelu s látkami tlumícími CNS (alkohol, benzodiazepiny, opiáty) může zvýšit jejich tlumivý efekt, proto především

při titrování dávky musí být na tuto skutečnost brán zřetel. Při dávce 12 mg/den může snižovat účinnost antikoncepce s obsahem progestinu.

Závěr

Existuje velká potřeba efektivnějších a bezpečnějších léků pro zvládání epilepsie, protože přibližně 30 % pacientů s epilepsií je refrakterních vůči dostupným způsobům léčby. Antagonisté AMPA receptoru jsou sloučeniny s inovativním mechanismem účinku, vedoucím ke snížení excitativní excitace aktivity v mozkové kůře (Rogawski, 2011). Perampanel je nekompetitivní antagonist a má schopnost inhibovat AMPA receptory i za přítomnosti vysokých koncentrací glutamátu, vykazuje tak efekt u hyperexcitačních stavů. Perampanel je účinné AE, které má potenciál ovlivnit epilepsii i u farmakorezistentních pacientů. Prokázal protizáchvatovou aktivitu v širokém spektru zvířecích modelů (Hanada et al., 2011), což může naznačovat potenciál pro účinnost u různých typů záchvatů a epileptických syndromů.

Perampanel má příznivý klinický farmakologický profil. Absorbce ústy podávaného perampanelu je rychlá, s biodostupností blízkou 100 %; stabilní plazmatické koncentrace bylo dosaženo do 14 dnů od začátku podávání (Templeton, 2009). Zdá se, že perampanel nemá významný vliv na plazmatickou koncentraci žádných AE, ale některá antiepileptika ze skupiny induktorů hepatálních enzymů snižují expozici perampanelu (Fuseau et al., 2011; Laurenza et al., 2012). V závislosti na přídatných AE tedy může být potřeba zvýšit dávky perampanelu, aby bylo dosaženo terapeutických hladin. Pozorovaný dlouhý eliminační poločas $t_{1/2}$ je v souladu s podáváním jednou denně, což zvyšuje komfort pacienta a může mít také pozitivní efekt u nemocných s problematickým dodržováním léčebného režimu.

Ve studiích Fáze II se perampanel jevil jako dobře snášený až do dávky 12 mg/denně; dávka 6 mg dobře snášena téměř všemi pacienty. Dávka 12 mg může znamenat dodatečný terapeutický přínos i u těch pacientů, kteří plně nereagují na dávky do 8 mg a snesou vyšší dávku. Zvýšení NÚ u vyšších dávek může být spojeno s rychlým titračním schématem. Přesto byla i u vyšších dávek intenzita většiny NÚ hlášena jako mírná až střední. Ve třech studiích Fáze III perampanel v dávce 4–12 mg/denně výrazně snížil frekvenci záchvatů a zvyšoval podíl respondérů u pacientů rezistentních vůči dosavadní léčbě (Krauss et al., 2012; French et al., 2012; French et al., 2013). Obdobná zlepšení ve frekvenci záchvatů byla pozorována u parciálních i sekundárně generalizovaných záchvatů.

Dobrá účinnost i snášenlivost byla potvrzena u dospělých i adolescentů, proto je indikované podávání již od 12 let. Perampanel se užívá perorálně jednou denně před spaním. Úvodní dávka je 2 mg/den, zvyšovat lze dle tolerance o 2 mg/den po dvou týdnech. U pacientů, kteří užívají léčiva zkracující poločas perampanelu (karbamazepin, fenytoin, oxkarbamazepin) by se dávka měla zvyšovat v týdenních intervalech. Není žádná specifická situace, kdy by bylo jeho podávání kontraindikováno. Není ale doporučeno jeho užívání v těhotenství a při laktaci.

Závěrem lze říci, že perampanel je slibný lék pro přidatnou léčbu parciálních a sekundárně generalizovaných záchvatů adolescentů a dospělých, s dobrou snášenlivostí, nízkým potenciálem pro interakce s jinými léky a příznivou farmakokinetikou.

Literatura

1. Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy – practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2014; 55(Suppl. 1): 3–8.
2. Brodie MJ, Kelly K, Stephen LJ. Prospective audits with newer antiepileptic drugs in focal epilepsy: Insights into population responses? *Epilepsy & Behavior* 2014; 31: 73–76.
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. Fousseau E, Templeton D, Hussein Z. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of perampanel in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Curr* 2011; 11(Suppl 1): abstract 1.264.
6. 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.
7. Hussein Z, Ferry J, Krauss G, Squillacote D. Demographic Factors and Concomitant Antiepileptic Drugs Have No Effect on the Pharmacodynamics of Perampanel. 64th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, New Orleans, USA April 2012; Abstract No: P06.127.
8. 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): abstract 2.231.
9. Löscher W, Schmidt D. Epilepsy: perampanel – new promise for refractory epilepsy? *Nat Rev Neurol* 2012; 8(12): 661–662.
10. Krauss GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, Rektor I, Vaiciene-Magistris N, Squillacote D, Kumar D. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012; 78: 1408–1415.
11. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, Kwan P, Shih JJ, Clément J-F, Wang X, Bagul M, Gee M, Zhu J, Squillacote D. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: results from Phase III extension study 307. *Epilepsia* 2014; 55: 1058–1068.
12. Rektor I, Krauss 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.
13. 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.
14. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr* 2011; 11(2): 56–63.
15. Rosenfeld W, et al. Efficacy and safety of perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-controlled, phase III randomized clinical studies and a combined extension study. *European Journal of Paediatric Neurology* (2015) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.02.008>.
16. 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.
17. Steinhoff BJ, Hamer H, Trinka E, Schulze-Bonhage A, Bien C, Mayer T, Baumgartner C, Lerche H, Noachtar SA multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.03.015>.
18. Templeton D. Pharmacokinetics of perampanel, a highly selective AMPA-type glutamate receptor antagonist. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 11): abstract 1.199.

Článek doručen redakci: 29. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 9. 6. 2015

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.

Centrum pro epilepsie Brno
I. neurologická klinika LF MU
a Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno
Pekařská 53, 656 00 Brno
irektor@med.muni.cz

