

STT 811, A12

AN28346

B52



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20/-03- 2019

Rx
Fycompa® 4mg
Perampanel
film coated tablets



Each tablet contains 4 mg perampanel.

For oral use

4 mg

28 tablets
Fycompa®
Perampanel
film coated tablets



CART055

Fycompa® 4mg
Perampanel
Viên nén bao phim

2003434

Lot/Số lô SX:
Mfg/NSX:
Exp/HD:

Mỗi viên chứa 4 mg perampanel.
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

Hộp 2 vỉ x 14 viên.
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.
Bảo quản không quá 30°C.

Thuốc kê đơn
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Cơ sở sản xuất/Manufacturer: Eisai Manufacturing Limited
European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Anh.

Each tablet contains 4 mg perampanel.
Indications, contraindications, administration and other information: see enclosed leaflet.

Box of 2 blisters x 14 tablets.
Specification of drug: In-house.
Do not store above 30°C.

Prescription medicine
Keep out of reach of children
Read carefully the leaflet before use

SDK:
DNNK:



CYLINDER ACROSS = 2 REELS @ 192 mm

GE/770

Amcor Flexibles Europe & Americas - AF Cramlington
PLEASE READ THIS IMPORTANT INFORMATION: Please ensure this proof matches your artwork requirements. Please check ALL aspects of the proof: text, fonts, spellings, colours, size, construction, copy/paste, bleed, images, pharma, etc. Once you are satisfied with the proof, please clearly sign and stamp with your signatory. This proof is the final document to be submitted prior to cylinder production. It is acknowledged that approval of this document is not an instruction to proceed with cylinders. This will only be actioned upon receipt of a printing order, as per specific written instructions. Receiving the approval of this proof will authorise AF to proceed with your order. If any queries or comments are required, please contact the person whose name and telephone number is required were not identified on the signed proof. Please return the signed approval at your earliest convenience to enable us to proceed with the order and meet your requested delivery date.

Scott Simpson
15/02/2018



Rx

Rx

Rx

Fycompa 2 mg, Fycompa 4 mg, Fycompa 8 mg
<perampanel>

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em

TÊN THUỐC

Fycompa 2 mg

Fycompa 4 mg

Fycompa 8 mg

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén bao phim chứa 2, 4 hoặc 8 mg perampanel.

Thành phần tá dược:

Tá dược với tác dụng đã biết:

Mỗi viên 2 mg chứa 78,5 mg lactose monohydrat.

Mỗi viên 4 mg chứa 157,0 mg lactose monohydrat.

Mỗi viên 8 mg chứa 149,0 mg lactose monohydrat.

Danh mục tá dược đầy đủ

Viên Fycompa 2 mg:

Lactose monohydrat, hydroxypropyl cellulose thể ít, povidon, magnesi stearat, opadry màu cam (chứa: hypromellose 2910, talc, macrogol 8000, titan dioxit, oxid sắt màu vàng, oxid sắt màu đỏ).

Viên Fycompa 4 mg:

Lactose monohydrat, hydroxypropyl cellulose thể ít, povidon, magnesi stearat, opadry màu đỏ (chứa: hypromellose 2910, talc, macrogol 8000, titan dioxit, oxid sắt màu đỏ).

Viên Fycompa 8 mg:

Lactose monohydrat, hydroxypropyl cellulose thể ít, povidon, cellulose vi tinh thể, magnesi stearat, opadry màu tím (chứa: hypromellose 2910, talc, macrogol 8000, titan dioxit, oxid sắt màu đỏ, oxid sắt màu đen).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim:

Viên Fycompa 2 mg: Viên nén bao phim màu cam, tròn, hai mặt lõm, có khắc E275 trên một mặt và '2' trên mặt kia.

Viên Fycompa 4 mg: Viên nén bao phim màu đỏ, tròn, hai mặt lõm, có khắc E277 trên một mặt và '4' trên mặt kia.

Viên Fycompa 8 mg: Viên nén bao phim màu tím, tròn, hai mặt lõm, có khắc E295 trên một mặt và '8' trên mặt kia.

CHỈ ĐỊNH

Fycompa được chỉ định để điều trị hỗ trợ cơn động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không có cơn động kinh toàn thể hóa thứ phát ở bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên bị bệnh động kinh.

Fycompa được chỉ định để điều trị hỗ trợ cơn động kinh co cứng- co giật toàn thể tiên phát ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên bị bệnh động kinh toàn thể vô căn (xem phần Dược lực học).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên

Cần chỉnh liều Fycompa theo đáp ứng của từng bệnh nhân để tối ưu hóa sự cân bằng giữa hiệu quả và khả năng dung nạp.

Nên uống perampanel một lần mỗi ngày trước khi đi ngủ.

Con động kinh khởi phát cục bộ

Perampanel ở liều 4 mg/ngày đến 12 mg/ngày đã được chứng minh là có hiệu quả đối với cơn động kinh khởi phát cục bộ.

Nên dùng liều khởi đầu Fycompa 2 mg/ngày. Có thể tăng liều dựa trên đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp theo từng lượng tăng 2 mg (mỗi tuần hoặc mỗi 2 tuần, theo xem xét về thời gian bán thải được mô tả dưới đây) đến liều duy trì 4 mg/ngày - 8 mg/ngày.

Tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng cá nhân với liều 8 mg/ngày, có thể tăng liều theo lượng tăng 2 mg/ngày đến 12 mg/ngày. Bệnh nhân đang dùng các thuốc đồng thời mà không làm rút ngắn thời gian bán thải của perampanel (xem phần Tương tác) nên được chỉnh liều không thường xuyên hơn so với khoảng cách 2 tuần. Bệnh nhân đang dùng các thuốc đồng thời làm rút ngắn thời gian bán thải của perampanel (xem phần Tương tác) nên được chỉnh liều không thường xuyên hơn so với khoảng cách 1 tuần.

Con động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát

Perampanel với liều lên đến 8 mg/ngày đã được chứng minh là có hiệu quả trong cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát.

Nên dùng liều khởi đầu Fycompa 2 mg/ngày. Có thể tăng liều dựa trên đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp theo từng lượng tăng 2 mg (mỗi tuần hoặc mỗi 2 tuần, theo xem xét về thời gian bán thải được mô tả dưới đây) đến liều duy trì lên đến 8 mg/ngày. Tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng cá nhân với liều 8 mg/ngày, có thể tăng liều lên đến 12 mg/ngày mà có thể có hiệu quả ở một số bệnh nhân (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc). Bệnh nhân đang dùng các thuốc đồng thời mà không làm rút ngắn thời gian bán thải của perampanel (xem phần Tương tác) nên được chuẩn độ liều không thường xuyên hơn so với ở khoảng cách 2 tuần. Bệnh nhân đang dùng các thuốc đồng thời làm rút ngắn thời gian bán thải của perampanel (xem phần Tương tác) nên được chuẩn độ liều không thường xuyên hơn so với ở khoảng cách 1 tuần.

Khi ngừng dùng Fycompa, nên giảm liều từ từ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc).

Quên một liều: Vì perampanel có thời gian bán thải dài, bệnh nhân nên chờ và dùng liều kế tiếp theo lịch dùng thuốc.

Nếu quên nhiều hơn 1 liều, trong một thời gian liên tục ít hơn 5 chu kỳ bán thải (3 tuần đối với bệnh nhân không dùng thuốc chống động kinh gây cảm ứng chuyển hóa perampanel, 1 tuần đối với bệnh nhân dùng thuốc chống động kinh gây cảm ứng chuyển hóa perampanel (xem phần Tương tác), nên xem xét để bắt đầu lại điều trị từ mức liều cuối cùng.

Nếu bệnh nhân đã ngừng dùng perampanel trong một thời gian liên tục hơn 5 chu kỳ bán thải,

khuyến cáo nên tuân theo các khuyến nghị về liều dùng khởi đầu được nêu ở trên.

Người cao tuổi (65 tuổi trở lên)

Các nghiên cứu lâm sàng về Fycompa trong bệnh động kinh đã không bao gồm đủ số đối tượng từ 65 tuổi trở lên để xác định xem họ có đáp ứng khác so với các đối tượng trẻ hơn hay không. Phân tích thông tin an toàn trên 905 đối tượng người cao tuổi được điều trị bằng perampanel (trong các nghiên cứu mù đôi được thực hiện về các chỉ định không phải động kinh) cho thấy không có sự khác biệt liên quan đến tuổi trong dữ liệu về an toàn. Kết hợp với việc không có sự khác biệt liên quan đến tuổi trong việc sử dụng perampanel, kết quả cho thấy không cần thiết điều chỉnh liều ở người cao tuổi. Perampanel cần được sử dụng thận trọng ở người cao tuổi do khả năng tương tác thuốc ở những bệnh nhân dùng nhiều thuốc (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc).

Suy thận

Không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ. Không khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc suy thận nặng hoặc bệnh nhân đang được thẩm phân máu.

Suy gan

Việc tăng liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình nên được dựa trên đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp. Đối với bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình, liều dùng có thể được khởi đầu với liều 2 mg. Nên chỉnh liều với mức 2 mg, không nhanh hơn mỗi 2 tuần dựa trên khả năng dung nạp và hiệu quả.

Liều perampanel đối với bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình không được vượt quá 8 mg.

Không khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân gan suy gan nặng.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của perampanel ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định. Hiện chưa có dữ liệu.

Cách dùng

Nên uống Fycompa dưới dạng liều đơn trước khi đi ngủ. Có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem phần Dược động học). Nên nuốt nguyên cả viên với một ly nước. Không nên nhai, nghiền nát hoặc chia viên thuốc ra. Không thể chia viên thuốc chính xác vì không có vạch bẻ. Để đảm bảo uống đủ liều, cần phải uống nguyên cả viên mà không nhai hoặc nghiền nát.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong mục Thành phần công thức.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG THUỐC

Ý nghĩ tự tử

Ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh trong một vài chỉ định. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược về các thuốc chống động kinh cũng đã cho thấy một sự tăng nhẹ nguy cơ về ý nghĩ tự tử và hành vi tự tử. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết và các dữ liệu hiện có không loại trừ khả năng tăng nguy cơ đối với perampanel.

Do đó, cần theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu của ý nghĩ tự tử, hành vi tự tử và cần xem xét điều trị thích hợp. Cần khuyên bệnh nhân (và những người chăm sóc bệnh nhân) tìm sự tư vấn y tế nếu xuất hiện dấu hiệu của ý nghĩ tự tử hoặc hành vi tự tử.

Rối loạn hệ thần kinh trung ương

Perampanel có thể gây chóng mặt và buồn ngủ, do đó có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc (xem phần Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc).

Thuốc tránh thai đường uống

Ở liều 12 mg/ngày, Fycompa có thể làm giảm hiệu quả của thuốc tránh thai hormon chứa progesteron; trong trường hợp này khuyến cáo nên dùng thêm các biện pháp tránh thai không có hormon khi sử dụng Fycompa (xem phần Tương tác).

Kết thúc điều trị

Khuyến cáo rằng việc ngừng thuốc cần được thực hiện từ từ để giảm thiểu khả năng gặp cơn co giật hồi ứng (xem phần Cách dùng, liều dùng). Tuy nhiên, do thời gian bán thải dài và nồng độ trong huyết tương giảm chậm sau đó nên có thể ngừng perampanel đột ngột khi thật sự cần thiết.

Té ngã

Có thể tăng nguy cơ té ngã, đặc biệt là ở người cao tuổi; chưa rõ nguyên nhân.

Gây hấn

Hành vi gây hấn và thù địch đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng perampanel. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng perampanel trong các thử nghiệm lâm sàng, gây hấn, giận dữ và khó chịu đã được báo cáo thường gặp hơn ở liều cao hơn. Hầu hết các tác dụng không mong muốn được báo cáo đều ở mức nhẹ hoặc trung bình và bệnh nhân tự hồi phục hoặc do điều chỉnh liều. Tuy nhiên, ý nghĩ làm hại người khác, tấn công thể chất hoặc hành vi đe dọa đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân (<1% trong các nghiên cứu lâm sàng về perampanel). Bệnh nhân và người chăm sóc cần được tư vấn để thông báo cho chuyên viên y tế ngay lập tức nếu nhận thấy tâm trạng hoặc các hành vi có sự thay đổi đáng kể. Nên giảm liều perampanel nếu các triệu chứng xảy ra và nên ngừng ngay lập tức nếu các triệu chứng nặng.

Khả năng lạm dụng thuốc

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc và cần theo dõi bệnh nhân về các triệu chứng lạm dụng perampanel.

Thuốc chống động kinh gây cảm ứng CYP 3A dùng đồng thời

Tỷ lệ đáp ứng sau khi dùng thêm perampanel ở liều cố định ít hơn khi bệnh nhân được dùng thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzyme CYP3A (carbamazepin, phenytoin, oxcarbazepin) đồng thời khi so sánh với tỷ lệ đáp ứng ở bệnh nhân được dùng thuốc chống động kinh không gây cảm ứng enzyme đồng thời. Cần theo dõi đáp ứng của bệnh nhân khi họ được chuyển đổi từ thuốc chống động kinh không gây cảm ứng enzyme dùng đồng thời sang thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzyme và ngược lại. Tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng cá nhân, liều dùng có thể tăng hay giảm 2 mg tại một thời điểm (xem phần Cách dùng, liều dùng).

Các thuốc khác gây cảm ứng hoặc ức chế cytochrom P450 dùng đồng thời (ngoài thuốc chống động kinh)

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về khả năng dung nạp và đáp ứng lâm sàng khi dùng thêm hoặc loại bỏ thuốc gây cảm ứng hoặc thuốc ức chế cytochrom P450, vì nồng độ

perampanel trong huyết tương có thể giảm hoặc tăng; có thể cần phải điều chỉnh liều perampanel tương ứng.

Fycompa chứa lactose, do đó những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng mang thai và biện pháp tránh thai ở nam và nữ

Không khuyến cáo dùng Fycompa ở phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng biện pháp tránh thai trừ khi thực sự cần thiết.

Phụ nữ mang thai

Số lượng dữ liệu còn hạn chế (ít hơn 300 kết quả mang thai) từ việc sử dụng perampanel ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy bất kỳ tác dụng gây quái thai nào ở chuột cống và thỏ, nhưng độc tính đối với phôi đã được quan sát thấy ở chuột cống với liều gây độc cho động vật mẹ. Không khuyến cáo dùng Fycompa trong khi mang thai.

Cho con bú

Các nghiên cứu ở chuột cống cho con bú đã cho thấy sự bài tiết perampanel và/hoặc các chất chuyển hóa của nó trong sữa. Chưa rõ liệu perampanel có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Phải quyết định ngừng cho con bú hay ngừng/tránh điều trị bằng Fycompa, cân cân nhắc lợi ích của việc cho bú mẹ đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột cống, chu kỳ động dục kéo dài và không đều đã được quan sát thấy ở liều cao (30 mg/kg) trên chuột cống cái; tuy nhiên, những thay đổi này không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và sự phát triển phôi giai đoạn sớm. Không có ảnh hưởng nào đến khả năng sinh sản của chuột cống đực. Ảnh hưởng của perampanel trên khả năng sinh sản của người chưa được xác định.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Fycompa có ảnh hưởng vừa phải trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Perampanel có thể gây chóng mặt và buồn ngủ nên có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Cần khuyến bệnh nhân không nên lái xe, vận hành máy móc phức tạp hoặc tham gia vào các hoạt động nguy hiểm khác cho đến khi biết được perampanel ảnh hưởng như thế nào đến khả năng của họ để thực hiện các công việc này (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc và phần Tương tác).

TƯƠNG TÁC

Fycompa không được xem là thuốc gây cảm ứng mạnh hoặc thuốc ức chế mạnh cytochrom P450 hoặc enzym UGT (xem phần Dược động học).

Thuốc tránh thai đường uống

Ở những phụ nữ khỏe mạnh dùng 12 mg Fycompa (không phải 4 mg/ngày hoặc 8 mg/ngày) trong 21 ngày đồng thời với một thuốc tránh thai kết hợp đường uống, Fycompa đã cho thấy làm giảm nồng độ levonorgestrel (các trị số C_{max} (nồng độ cao nhất trong huyết tương) và AUC (diện tích dưới đường cong) trung bình mỗi loại giảm 40%). AUC của ethinylestradiol không bị ảnh hưởng bởi Fycompa 12 mg trong khi C_{max} giảm 18%. Do đó, nên xem xét khả

năng giảm hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống có chứa progestatif đối với phụ nữ cần dùng Fycompa 12 mg/ngày và nên sử dụng một biện pháp tránh thai đáng tin cậy bổ sung (dụng cụ đặt trong tử cung (IUD), bao cao su) (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc).

Tương tác giữa Fycompa và các thuốc chống động kinh khác

Khả năng tương tác giữa Fycompa (lên đến 12 mg một lần mỗi ngày) và các thuốc chống động kinh (AED) khác đã được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng và đánh giá trong phân tích dược động học quần thể của 4 nghiên cứu gộp pha 3 bao gồm những bệnh nhân có cơn động kinh khởi phát cục bộ và cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát. Ảnh hưởng của những tương tác này đến nồng độ trung bình ở trạng thái ổn định được tóm tắt trong bảng sau.

Thuốc chống động kinh (AED) dùng đồng thời	Ảnh hưởng của thuốc chống động kinh đến nồng độ của Fycompa	Ảnh hưởng của Fycompa đến nồng độ của thuốc chống động kinh
Carbamazepin	Giảm 2,75 lần	Giảm <10%
Clobazam	Không ảnh hưởng	Giảm <10%
Clonazepam	Không ảnh hưởng	Không ảnh hưởng
Lamotrigin	Không ảnh hưởng	Giảm <10%
Levetiracetam	Không ảnh hưởng	Không ảnh hưởng
Oxcarbazepin	Giảm 1,9 lần	Giảm 35% ¹⁾
Phenobarbital	Không ảnh hưởng	Không ảnh hưởng
Phenytoin	Giảm 1,7 lần	Không ảnh hưởng
Topiramate	Giảm 19%	Không ảnh hưởng
Acid valproic	Không ảnh hưởng	Giảm <10%
Zonisamid	Không ảnh hưởng	Không ảnh hưởng

¹⁾ Chất chuyển hóa có hoạt tính monohydroxycarbamazepin không được đánh giá.

Một số thuốc chống động kinh được biết là thuốc gây cảm ứng enzym (carbamazepin, phenytoin, oxcarbazepin) đã cho thấy làm tăng độ thanh thải của perampanel và do đó làm giảm nồng độ của perampanel trong huyết tương.

Carbamazepin, một thuốc gây cảm ứng enzym mạnh đã biết, làm giảm 2/3 nồng độ perampanel trong một nghiên cứu được thực hiện trên các đối tượng khỏe mạnh.

Một kết quả tương tự đã được quan sát thấy trong một phân tích dược động học quần thể ở những bệnh nhân có cơn động kinh khởi phát cục bộ dùng perampanel lên đến 12 mg/ngày và những bệnh nhân bị cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát dùng perampanel lên đến 8 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược. Độ thanh thải toàn phần của Fycompa tăng lên khi được dùng với carbamazepin (2,75 lần), phenytoin (1,7 lần) và oxcarbazepin (1,9 lần) là những thuốc đã biết gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc (xem phần Dược động học). Ảnh hưởng này cần được tính đến và xử trí khi thêm vào hoặc rút các thuốc chống động kinh này khỏi phác đồ điều trị của bệnh nhân.

Trong một phân tích dược động học quần thể ở những bệnh nhân có cơn động kinh khởi phát

cục bộ dùng Fycompa lên đến 12 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, Fycompa không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến độ thanh thải của clonazepam, levetiracetam, phenobarbital, phenytoin, topiramate, zonisamid, carbamazepin, clobazam, lamotrigin và acid valproic ở liều perampanel cao nhất đã được đánh giá (12 mg/ngày).

Trong một phân tích dược động học quần thể về bệnh động kinh, perampanel đã làm giảm độ thanh thải của oxcarbazepin 26%. Oxcarbazepin được chuyển hóa nhanh chóng bởi enzym cytosolic reductase thành chất chuyển hóa có hoạt tính là monohydroxycarbazepin. Ảnh hưởng of perampanel trên nồng độ monohydroxycarbazepin chưa được biết.

Perampanel được dùng cho đến liều hiệu quả lâm sàng bất kể các thuốc chống động kinh (AED) khác.

Ảnh hưởng của Perampanel trên cơ chất của CYP3A

Ở các đối tượng khỏe mạnh, Fycompa (6 mg một lần mỗi ngày trong 20 ngày) đã làm giảm AUC của midazolam 13%. Không thể loại trừ sự giảm lớn hơn về nồng độ của midazolam (hoặc các cơ chất của CYP3A4 nhạy cảm khác) với liều Fycompa cao hơn.

Ảnh hưởng của thuốc gây cảm ứng cytochrom P450 trên dược động học của perampanel

Những thuốc gây cảm ứng mạnh cytochrom P450, như rifampicin và hypericum, được dự kiến là sẽ làm giảm nồng độ của perampanel. Felbamate đã được chứng minh là làm giảm nồng độ của một số thuốc và cũng có thể làm giảm nồng độ của perampanel.

Ảnh hưởng của thuốc ức chế cytochrom P450 trên dược động học của perampanel

Ở các đối tượng khỏe mạnh, ketoconazol (400 mg một lần mỗi ngày trong 10 ngày) là thuốc ức chế CYP3A4 đã làm tăng AUC của perampanel 20% và kéo dài thời gian bán thải của perampanel 15% (67,8 giờ so với 58,4 giờ). Không thể loại trừ các ảnh hưởng lớn hơn khi perampanel được kết hợp với một thuốc ức chế CYP3A với thời gian bán thải dài hơn ketoconazol hoặc khi thuốc ức chế được dùng trong thời gian điều trị lâu hơn. Những thuốc ức chế mạnh các isoform khác của cytochrom P450 cũng có thể có khả năng làm tăng nồng độ perampanel.

Levodopa. Ở các đối tượng khỏe mạnh, Fycompa (4 mg một lần mỗi ngày trong 19 ngày) không ảnh hưởng đến C_{max} hoặc AUC của levodopa.

Rượu

Một nghiên cứu về tương tác dược động học ở các đối tượng khỏe mạnh đã cho thấy tác động của perampanel trên các công việc liên quan đến sự tỉnh táo và cảnh giác như khả năng lái xe là tác dụng cộng hợp hoặc hiệp đồng với tác động của rượu. Dùng đa liều perampanel 12 mg/ngày làm tăng mức độ giận dữ, lú lẫn và trầm cảm theo như được đánh giá bằng cách sử dụng dữ liệu của thang đánh giá 5 điểm về trạng thái khí sắc (xem phần Dược lực học). Những ảnh hưởng này cũng có thể quan sát thấy khi Fycompa được dùng kết hợp với các thuốc chống trầm cảm khác tác dụng trên hệ thần kinh trung ương (CNS).

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn.

Trong một phân tích dược động học quần thể ở các bệnh nhân thiếu niên trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3, không có sự khác biệt đáng chú ý giữa nhóm bệnh nhân này và nhóm bệnh nhân nói chung.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ về an toàn

Trong tất cả các thử nghiệm có đối chứng và không đối chứng ở bệnh nhân có cơn động kinh khởi phát cục bộ, 1639 bệnh nhân đã dùng perampanel, trong đó 1147 bệnh nhân đã được dùng trong 6 tháng và 703 bệnh nhân đã được dùng trong thời gian dài hơn 12 tháng.

Trong các thử nghiệm có đối chứng và không đối chứng ở bệnh nhân có cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát, 114 đối tượng đã dùng perampanel, trong số đó 68 đối tượng đã được dùng trong 6 tháng và 36 đối tượng đã được dùng trong thời gian dài hơn 12 tháng.

Các tác dụng không mong muốn dẫn đến ngừng điều trị:

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng pha 3 về cơn động kinh khởi phát cục bộ, tỷ lệ ngừng điều trị như là kết quả của một tác dụng không mong muốn là 1,7%, 4,2% và 13,7% ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng perampanel ở liều khuyến cáo 4 mg, 8 mg và 12 mg/ngày, theo thứ tự tương ứng, và 1,4% ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng giả dược. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất (> 1% trong toàn bộ nhóm perampanel và lớn hơn so với nhóm giả dược) dẫn đến ngừng điều trị là chóng mặt và buồn ngủ.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng pha 3 về cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát, tỷ lệ ngừng điều trị như là kết quả của một tác dụng không mong muốn là 4,9% ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng perampanel 8 mg và 1,2% ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng giả dược. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất dẫn đến ngừng điều trị ($\geq 2\%$ ở nhóm perampanel và lớn hơn so với nhóm giả dược) là chóng mặt.

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Trong bảng dưới đây, các tác dụng không mong muốn, đã được xác định dựa trên đánh giá về cơ sở dữ liệu an toàn của các nghiên cứu lâm sàng đầy đủ về Fycompa, được liệt kê theo nhóm hệ cơ quan và tần suất. Đánh giá ban đầu đã được thực hiện bằng cách xem xét tất cả các tác dụng không mong muốn xuất hiện trong điều trị (TEAE) trong các nghiên cứu mù đôi pha 3 về bệnh động kinh đã xảy ra ở $\geq 2\%$ bệnh nhân trong toàn bộ nhóm Fycompa. Các tác dụng không mong muốn sau đây cũng được xem xét: tỷ lệ mắc cao hơn so với giả dược; mức độ nặng, mức độ nghiêm trọng và tỷ lệ ngừng điều trị do các tác dụng không mong muốn; phân tích về việc sử dụng thuốc và đáp ứng với liều dùng; và sự đồng nhất với đặc tính dược lý của Fycompa. Các tác dụng không mong muốn xuất hiện trong điều trị xảy ra ở tần suất ít hơn và đáp ứng các tiêu chuẩn tương tự như đối với các tác dụng không mong muốn xuất hiện trong điều trị thường gặp hơn cũng được xem xét. Quy ước sau đây đã được sử dụng để phân loại các tác dụng không mong muốn: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$).

Liều 2 mg/ngày đã không được đưa vào đánh giá này vì liều này không được xem là liều có hiệu quả và tỷ lệ các tác dụng không mong muốn xuất hiện trong điều trị (TEAE) ở nhóm liều đó thường tương đương hoặc thấp hơn so với tỷ lệ TEAE ở nhóm dùng giả dược.

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Nhóm hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp
Rối loạn chuyển hóa và		Giảm sự ngon miệng	

dinh dưỡng		Tăng sự ngon miệng	
Rối loạn tâm thần		Gây hấn Giận dữ Lo âu Trạng thái lú lẫn	Ý nghĩ tự tử Cố gắng tự tử
Rối loạn hệ thần kinh trung ương	Chóng mặt Buồn ngủ	Mất điều hòa Loạn vận ngôn Rối loạn thăng bằng Dễ bị kích thích	
Rối loạn mắt		Song thị Nhìn mờ	
Rối loạn tai và mê đạo		Chóng mặt	
Rối loạn tiêu hóa		Buồn nôn	
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết		Đau lưng	
Rối loạn toàn thân		Rối loạn dáng đi Mệt mỏi	
Cận lâm sàng		Tăng cân	
Các biến chứng do tổn thương, ngộ độc và thủ thuật		Té ngã	

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Dựa trên cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng của 165 thiếu niên, tần suất, loại và mức độ nặng của tác dụng không mong muốn ở thiếu niên được dự kiến là sẽ tương tự như ở người lớn.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm về quá liều perampanel ở người còn hạn chế. Trong một báo cáo về quá liều do cố ý có thể đã dẫn đến một liều lên đến 264 mg, một bệnh nhân đã gặp các biến cố về thay đổi trạng thái tinh thần, kích động, hành vi gây hấn và đã hồi phục mà không có di chứng. Hiện không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với tác dụng của perampanel. Cần phải chăm sóc hỗ trợ chung cho bệnh nhân bao gồm theo dõi các dấu hiệu sinh tồn và quan sát tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Do thời gian bán thải dài của thuốc, các tác dụng gây ra bởi perampanel có thể kéo dài. Do độ thanh thải thận thấp, các can thiệp đặc biệt như lợi tiểu bắt buộc, thẩm phân máu hoặc truyền máu không chắc có giá trị.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc chống động kinh, các thuốc chống động kinh khác, mã ATC: N03AX22

Cơ chế tác dụng

Perampanel là chất đầu tiên trong nhóm (first-in-class) đối kháng chọn lọc, không cạnh tranh, của thụ thể ionotropic α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)

glutamat trên tế bào thần kinh sau synap. Glutamat là chất dẫn truyền thần kinh kích thích chính trong hệ thần kinh trung ương và liên quan đến nhiều rối loạn thần kinh gây ra do kích thích quá mức tế bào thần kinh. Sự hoạt hóa thụ thể AMPA bởi glutamat được cho là chịu trách nhiệm đối với hầu hết sự dẫn truyền nhanh kích thích qua synap trong não. Trong các nghiên cứu *in vitro*, perampanel không cạnh tranh với AMPA để gắn kết với thụ thể AMPA, nhưng sự gắn kết của perampanel đã bị các chất đối kháng thụ thể AMPA không cạnh tranh đẩy ra, cho thấy perampanel là chất đối kháng thụ thể AMPA không cạnh tranh. *In vitro*, perampanel ức chế sự tăng calci nội bào do AMPA (mà không phải do NMDA) gây ra. *In vivo*, perampanel làm kéo dài đáng kể độ trễ của cơn động kinh trong một mô hình cơn động kinh được gây ra bởi AMPA.

Cơ chế chính xác để perampanel phát huy tác dụng chống động kinh trên người vẫn còn cần được làm sáng tỏ hoàn toàn.

Tác dụng dược lực học

Một phân tích dược động học-dược lực học (về hiệu quả) đã được thực hiện dựa trên các dữ liệu gộp từ 3 thử nghiệm về hiệu quả đối với cơn động kinh khởi phát cục bộ. Ngoài ra, một phân tích dược động học-dược lực học (về hiệu quả) đã được thực hiện trong một thử nghiệm về hiệu quả đối với cơn động kinh co cứng- co giật toàn thể tiên phát. Trong cả hai phân tích, việc sử dụng perampanel tương quan với sự giảm tần suất cơn động kinh.

Hiệu năng tâm thần vận động. Dùng đơn và đa liều 8 mg và 12 mg làm suy giảm hiệu năng tâm thần vận động ở những người tình nguyện khỏe mạnh theo kiểu liên quan đến liều. Tác động của perampanel trên các công việc phức tạp như khả năng lái xe là tác dụng cộng hoặc hiệp đồng với tác dụng làm suy giảm của rượu. Kiểm tra hiệu năng tâm thần vận động trở về mức ban đầu trong vòng 2 tuần từ khi ngừng dùng perampanel.

Chức năng nhận thức. Trong một nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh để đánh giá ảnh hưởng của perampanel đến sự tỉnh táo và trí nhớ bằng cách sử dụng một bộ tiêu chuẩn đánh giá, không có ảnh hưởng nào của perampanel đã được tìm thấy sau liều đơn và đa của perampanel lên đến 12 mg/ngày.

Sự tỉnh táo và khí sắc. Mức độ tỉnh táo giảm theo kiểu liên quan liều dùng ở các đối tượng khỏe mạnh được dùng liều perampanel 4-12 mg/ngày. Khí sắc xấu đi chỉ sau khi dùng liều 12 mg/ngày; những thay đổi về khí sắc nóng nhẹ và phản ánh sự giảm tỉnh táo nói chung. Dùng đa liều perampanel 12 mg/ngày cũng làm tăng ảnh hưởng của rượu trên sự cảnh giác và tỉnh táo và làm tăng mức độ giận dữ, lú lẫn và trầm cảm theo đánh giá bằng của thang đánh giá 5 điểm về trạng thái khí sắc (profile of mood states).

Điện sinh lý tim. Perampanel không làm kéo dài khoảng QT hiệu chỉnh (QTc) khi được dùng với liều hàng ngày lên đến 12 mg/ngày và không có tác động liên quan liều dùng hoặc quan trọng trên lâm sàng trên thời gian QRS.

Hiệu quả và độ an toàn trên lâm sàng

Cơn động kinh khởi phát cục bộ

Hiệu quả của Fycompa đối với cơn động kinh khởi phát cục bộ đã được xác định trong 3 thử nghiệm, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược, đa trung tâm điều trị hỗ trợ trong 19 tuần ở bệnh nhân người lớn và thiếu niên. Các đối tượng đã có cơn động kinh khởi phát cục bộ, có hoặc không toàn thể hóa thứ phát và không được kiểm soát đầy đủ bằng 1-3 thuốc chống động kinh (AED) dùng đồng thời. Trong giai đoạn ban đầu 6 tuần, các đối tượng cần phải có nhiều hơn 5 cơn động kinh mà không có khoảng thời gian nào không có cơn động

kinh quá 25 ngày. Trong 3 thử nghiệm này, các đối tượng đã có thời gian bị bệnh động kinh trung bình khoảng 21,06 năm. Từ 85,3% đến 89,1% số bệnh nhân đang dùng 2-3 thuốc chống động kinh cùng một lúc, có hoặc không có điều trị đồng thời bằng kích thích dây thần kinh phế vị.

Hai nghiên cứu (Nghiên cứu 304 và 305) đã so sánh liều Fycompa 8 và 12 mg/ngày với giả dược và một nghiên cứu thứ ba (Nghiên cứu 306) đã so sánh liều Fycompa 2, 4 và 8 mg/ngày với giả dược. Trong cả 3 thử nghiệm, sau một giai đoạn ban đầu 6 tuần để thiết lập tần suất cơn động kinh trước khi chọn ngẫu nhiên, các đối tượng được chọn ngẫu nhiên và tăng liều đến liều ngẫu nhiên. Trong giai đoạn chính liều ở tất cả 3 thử nghiệm, điều trị được bắt đầu với liều 2 mg/ngày và tăng lên mỗi tuần với lượng tăng là 2 mg/ngày cho đến liều mục tiêu. Các đối tượng gặp các tác dụng không mong muốn không thể chịu được có thể vẫn còn dùng cùng một liều lượng hoặc được giảm liều xuống liều dung nạp trước đó. Trong cả 3 thử nghiệm, giai đoạn chính liều được tiếp theo bởi một giai đoạn duy trì kéo dài 13 tuần, trong đó các bệnh nhân được duy trì với một liều Fycompa ổn định.

Tỷ lệ gộp về người đáp ứng 50% là 19% với nhóm dùng giả dược, 29% với nhóm dùng 4 mg, 35% với nhóm dùng 8 mg và 35% với nhóm dùng 12 mg. Một ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê trên sự giảm tần suất cơn động kinh 28 ngày (từ lúc ban đầu đến giai đoạn điều trị) khi so với nhóm dùng giả dược đã được quan sát thấy với điều trị bằng Fycompa ở liều 4 mg/ngày (Nghiên cứu 306), 8 mg/ngày (nghiên cứu 304, 305 và 306) và 12 mg/ngày (Nghiên cứu 304 và 305). Tỷ lệ người đáp ứng 50% ở các nhóm dùng 4 mg, 8 mg và 12 mg lần lượt là 23,0%, 31,5% và 30,0% khi perampanel được dùng kết hợp với thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzym và là 33,3%, 46,5% và 50,0% khi perampanel được dùng kết hợp với thuốc chống động kinh không gây cảm ứng enzym. Những nghiên cứu này cho thấy dùng perampanel ở liều 4 mg đến 12 mg, một lần mỗi ngày có hiệu quả hơn đáng kể so với giả dược, dưới dạng điều trị bổ trợ ở nhóm bệnh nhân này.

Dữ liệu từ các nghiên cứu đối chứng với giả dược cho thấy sự cải thiện trong việc kiểm soát cơn động kinh đã được quan sát thấy với liều Fycompa 4 mg một lần mỗi ngày và lợi ích này được tăng cường khi tăng liều lên 8 mg/ngày. Không quan sát thấy lợi ích về hiệu quả ở liều 12 mg so với liều 8 mg trong nhóm bệnh nhân nói chung. Lợi ích với liều 12 mg đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân dung nạp liều 8 mg và khi đáp ứng lâm sàng với liều đó là không đủ. Một sự giảm có ý nghĩa lâm sàng về tần suất cơn động kinh so với giả dược đã đạt được sớm vào tuần thứ hai của việc dùng thuốc khi bệnh nhân đạt được liều hàng ngày 4 mg.

1,7-5,8% bệnh nhân dùng perampanel trong các nghiên cứu lâm sàng đã không có cơn động kinh trong suốt giai đoạn duy trì 3 tháng so với 0%-1,0% bệnh nhân dùng giả dược. Không có dữ liệu nào về ảnh hưởng của việc ngừng thuốc chống động kinh dùng đồng thời để đạt được đơn trị liệu bằng perampanel.

Nghiên cứu mở rộng nhãn mở

97% bệnh nhân hoàn thành các thử nghiệm ngẫu nhiên ở những bệnh nhân có cơn động kinh khởi phát cục bộ đã được đưa vào nghiên cứu mở rộng nhãn mở (n = 1186). Các bệnh nhân từ thử nghiệm ngẫu nhiên được chuyển sang dùng perampanel trong 16 tuần, tiếp theo là một giai đoạn duy trì dài hạn (≥ 1 năm). Liều hàng ngày trung bình là 10,05 mg.

Cơn động kinh co cứng- co giật toàn thể tiên phát

Fycompa dưới dạng điều trị bổ trợ cho bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên bị động kinh toàn thể vô căn trải qua cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát đã được thiết lập trong một

nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược (Nghiên cứu 332). Các bệnh nhân đủ điều kiện khi dùng một liều ổn định của 1-3 thuốc chống động kinh trải qua ít nhất 3 cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát trong giai đoạn ban đầu 8 tuần được chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng Fycompa hoặc giả dược. Nhóm đối tượng nghiên cứu bao gồm 164 bệnh nhân (Fycompa N = 82, giả dược N = 82). Các bệnh nhân được chỉnh liều trong 4 tuần đến liều mục tiêu 8 mg mỗi ngày hoặc liều dung nạp cao nhất và được điều trị thêm 13 tuần với mức liều cuối cùng đạt được vào cuối giai đoạn chuẩn độ liều. Tổng thời gian điều trị là 17 tuần. Thuốc nghiên cứu đã được dùng một lần mỗi ngày.

Tỷ lệ người đáp ứng 50% đối với cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát trong giai đoạn duy trì ở nhóm perampanel (58,0%) cao hơn đáng kể so với ở nhóm giả dược (35,8%), $P=0,0059$. Tỷ lệ người đáp ứng 50% là 22,2% khi perampanel được dùng kết hợp với thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzym và là 69,4% khi perampanel được dùng kết hợp với thuốc chống động kinh không gây cảm ứng enzym. Số đối tượng dùng perampanel và đang dùng thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzym là ít ($n = 9$). Thay đổi phần trăm trung bình về tần suất cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát mỗi 28 ngày trong giai đoạn chuẩn độ liều và giai đoạn duy trì (kết hợp) so với trước khi chọn ngẫu nhiên lớn hơn với perampanel (-76,5%) so với giả dược (-38,4%), $P < 0,0001$. Trong giai đoạn duy trì 3 tháng, 30,9% (25/81) bệnh nhân dùng perampanel trong các nghiên cứu lâm sàng đã không có cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát (PGTC) so với 12,3% (10/81) bệnh nhân dùng giả dược.

Các dạng khác của cơn động kinh toàn thể vô căn

Hiệu quả và độ an toàn của perampanel ở bệnh nhân có cơn động kinh giật rung cơ chưa được xác định. Các dữ liệu hiện có chưa đủ để đưa ra bất kỳ kết luận nào.

Hiệu quả của perampanel trong điều trị các cơn động kinh vắng ý thức chưa được chứng minh.

Trong Nghiên cứu 332, ở những bệnh nhân có cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát (PGTC) là những người cũng đã có cơn động kinh giật rung cơ đồng thời, 16,7% (4/24) bệnh nhân dùng perampanel không có cơn động kinh so với 13,0% (3/23) bệnh nhân dùng giả dược. Ở những bệnh nhân có cơn động kinh vắng ý thức đồng thời, 22,2% (6/27) bệnh nhân dùng perampanel không có cơn động kinh so với 12,1% (4/33) bệnh nhân dùng giả dược. 23,5% (19/81) bệnh nhân dùng perampanel không có tất cả các cơn động kinh so với 4,9% (4/81) bệnh nhân dùng giả dược.

Giai đoạn nghiên cứu mở rộng nhãn mở

Trong số 140 đối tượng đã hoàn thành Nghiên cứu 332, 114 đối tượng (81,4%) đã đi vào giai đoạn nghiên cứu mở rộng. Các bệnh nhân từ thử nghiệm ngẫu nhiên được chuyển sang dùng perampanel trong 6 tuần, tiếp theo là một giai đoạn duy trì dài hạn (≥ 1 năm). Trong giai đoạn nghiên cứu mở rộng, 73,7% đối tượng có liều perampanel hàng ngày lớn hơn 4-8 mg/ngày và 16,7% có liều hàng ngày lớn hơn 8-12 mg/ngày. Sự giảm tần suất cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát (PGTC) ít nhất 50% đã được quan sát thấy ở 65,9% đối tượng sau 1 năm điều trị trong giai đoạn nghiên cứu mở rộng (so với tần suất cơn động kinh ban đầu của họ trước khi dùng perampanel). Những dữ liệu này phù hợp với những dữ liệu thay đổi phần trăm về tần suất cơn động kinh và cho thấy tỷ lệ người đáp ứng 50% về cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát thường ổn định qua thời gian từ khoảng tuần thứ 26 cho đến cuối năm thứ 2. Kết quả tương tự cũng được quan sát thấy khi tất cả các cơn động kinh và cơn động kinh vắng ý thức so với cơn động kinh giật rung cơ được đánh giá theo thời gian.

Chuyển sang đơn trị liệu

Không có dữ liệu nào về ảnh hưởng của việc ngừng thuốc chống động kinh dùng đồng thời để đạt được đơn trị liệu bằng perampanel.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Cơ quan quản lý dược phẩm Châu Âu (EMA) đã hoãn nghĩa vụ đệ trình kết quả nghiên cứu với Fycompa ở một hoặc nhiều phân nhóm bệnh nhân trẻ em về bệnh động kinh kháng trị (hội chứng động kinh liên quan đến sự khu trú và hội chứng động kinh liên quan đến tuổi) (xem phần Liều dùng, cách dùng để biết thông tin về sử dụng ở thiếu niên).

Ba nghiên cứu then chốt, mù đôi, đối chứng với giả dược pha 3 bao gồm 143 thiếu niên từ 12-18 tuổi. Các kết quả ở những thiếu niên này cũng tương tự như các kết quả được quan sát thấy ở nhóm bệnh nhân người lớn.

Nghiên cứu 332 bao gồm 22 thiếu niên từ 12-18 tuổi. Các kết quả ở những thiếu niên này cũng tương tự như các kết quả được quan sát thấy ở nhóm bệnh nhân người lớn.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của perampanel đã được nghiên cứu ở các đối tượng người lớn khỏe mạnh (tuổi từ 18-79 tuổi), người lớn và thiếu niên có cơn động kinh khởi phát cục bộ và cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát, người lớn bị bệnh Parkinson, người lớn bị bệnh thần kinh do đái tháo đường, người lớn bị bệnh xơ cứng rải rác và các đối tượng bị suy gan.

Hấp thu

Sau khi uống, perampanel được hấp thu dễ dàng mà không có bằng chứng cho thấy chất này có chuyển hóa qua gan bước đầu rõ rệt. Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu nhưng làm chậm tốc độ hấp thu. Khi dùng với thức ăn, nồng độ đỉnh trong huyết tương giảm và chậm 1 giờ so với dùng thuốc khi đói.

Phân bố

Dữ liệu từ các nghiên cứu *in vitro* cho thấy perampanel gắn kết khoảng 95% với protein huyết tương.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy perampanel không phải là một cơ chất hoặc chất ức chế đáng kể của các polypeptid vận chuyển anion hữu cơ (OATP) 1B1 và 1B3, chất vận chuyển anion hữu cơ (OAT) 1, 2, 3 và 4, chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT) 1, 2, và 3, và các chất vận chuyển đẩy thuốc ra P-glycoprotein và protein kháng ung thư vú (BCRP).

Chuyển hóa sinh học

Perampanel được chuyển hóa mạnh qua quá trình oxy hóa ban đầu và glucuronid hóa theo sau. Sự chuyển hóa oxy hóa ban đầu qua trung gian của CYP3A dựa trên kết quả của các nghiên cứu *in vitro* sử dụng các enzym CYP của người tái tổ hợp và microsom gan người. Tuy nhiên, sự chuyển hóa này chưa được giải thích hoàn toàn và các con đường khác không thể được loại trừ.

Sau khi dùng perampanel có đánh dấu phóng xạ, chỉ có một lượng nhỏ các chất chuyển hóa của perampanel đã được quan sát thấy trong huyết tương.

Thải trừ

Sau khi dùng một liều perampanel có đánh dấu phóng xạ cho 8 đối tượng cao tuổi khỏe mạnh, 30% phóng xạ được thu hồi đã được tìm thấy trong nước tiểu và 70% trong phân. Trong nước

tiểu và phân, lượng phóng xạ được thu hồi này chủ yếu bao gồm một hỗn hợp các chất chuyển hóa oxy hóa và chất chuyển hóa liên hợp. Trong một phân tích dược động học quần thể gồm các dữ liệu gộp từ 19 nghiên cứu pha 1, $t_{1/2}$ trung bình của perampanel là 105 giờ. Khi dùng kết hợp với carbamazepin là thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A, $t_{1/2}$ trung bình là 25 giờ.

Sự tuyến tính/không tuyến tính

Ở các đối tượng khỏe mạnh, nồng độ của perampanel trong huyết tương tăng tỷ lệ với liều dùng trong khoảng từ 2-12 mg. Trong một phân tích dược động học quần thể ở những bệnh nhân có cơn động kinh khởi phát cục bộ dùng perampanel lên đến 12 mg/ngày và những bệnh nhân có cơn động kinh co cứng- co giật toàn thể tiên phát dùng perampanel lên đến 8 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, mối quan hệ tuyến tính giữa liều dùng và nồng độ của perampanel trong huyết tương đã được ghi nhận.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy gan

Dược động học của perampanel sau một liều duy nhất 1 mg đã được đánh giá ở 12 đối tượng suy gan mức độ nhẹ và trung bình (Child-Pugh loại A và B, theo thứ tự tương ứng) so với 12 đối tượng khỏe mạnh phù hợp về nhân khẩu học. Độ thanh thải biểu kiến trung bình của perampanel không gắn kết ở các đối tượng suy gan nhẹ là 188 ml/phút so với 338 ml/phút ở các đối chứng phù hợp, và ở các đối tượng suy gan trung bình là 120 ml/phút so với 392 ml/phút ở các đối chứng phù hợp. $T_{1/2}$ dài hơn ở các đối tượng suy gan nhẹ (306 giờ so với 125 giờ) và các đối tượng suy gan trung bình (295 giờ so với 139 giờ) so với các đối tượng khỏe mạnh phù hợp.

Suy thận

Dược động học của perampanel chưa được đánh giá chính thức ở bệnh nhân suy thận. Perampanel được thải trừ gần như duy nhất qua sự chuyển hóa, tiếp theo là sự bài tiết nhanh các chất chuyển hóa; chỉ một lượng nhỏ các chất chuyển hóa của perampanel được quan sát thấy trong huyết tương. Trong một phân tích dược động học quần thể ở những bệnh nhân có cơn động kinh khởi phát cục bộ có độ thanh thải creatinin trong khoảng từ 39-160 ml/phút và dùng perampanel lên đến 12 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, độ thanh thải perampanel không bị ảnh hưởng bởi độ thanh thải creatinin. Trong một phân tích dược động học quần thể ở những bệnh nhân bị cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát dùng Fycompa lên đến 8 mg/ngày trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược, độ thanh thải của perampanel không bị ảnh hưởng bởi độ thanh thải creatinin ban đầu.

Giới tính

Trong một phân tích dược động học quần thể ở những bệnh nhân có cơn động kinh khởi phát cục bộ dùng perampanel lên đến 12 mg/ngày và những bệnh nhân có cơn động kinh co cứng-co giật toàn thể tiên phát dùng perampanel lên đến 8 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, độ thanh thải của perampanel ở nữ là 18% (0,54 lít/giờ) thấp hơn so với ở nam (0,66 lít/giờ).

Người cao tuổi (65 tuổi trở lên)

Trong một phân tích dược động học quần thể ở những bệnh nhân có cơn động kinh khởi phát cục bộ (độ tuổi từ 12-74 tuổi) và cơn động kinh co cứng- co giật toàn thể tiên phát (độ tuổi từ 12-58 tuổi) và dùng perampanel lên đến 8 hoặc 12 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, không quan sát thấy ảnh hưởng đáng kể của tuổi đến độ thanh thải

của perampanel. Không cần xem xét điều chỉnh liều ở người cao tuổi (xem phần Liều dùng, cách dùng).

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Trong một phân tích dược động học quần thể ở các bệnh nhân thiếu niên trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3, không có sự khác biệt đáng chú ý giữa nhóm bệnh nhân này và nhóm bệnh nhân nói chung.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc

Đánh giá tương tác thuốc in vitro

Ức chế enzym chuyển hóa thuốc

Trong microsom gan người, perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) có tác dụng ức chế yếu trên CYP2C8 và UGT1A9 trong số các enzym CYP và UGT chính của gan.

Cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc

So với các thuốc đối chứng dương (bao gồm phenobarbital, rifampicin), perampanel đã được tìm thấy gây cảm ứng yếu CYP2B6 (30 $\mu\text{mol/l}$) và CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) trong số các enzym CYP và UGT chính của gan trong tế bào gan người nuôi cấy.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vì PVC/nhôm.

Fycompa 2 mg – hộp 28 viên (Hộp 4 vỉ x 7 viên), hộp 7 viên (Hộp 1 vỉ x 7 viên)

Fycompa 4 mg – hộp 28 viên (Hộp 2 vỉ x 14 viên).

Fycompa 8 mg – hộp 28 viên (Hộp 2 vỉ x 14 viên).

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản không quá 30°C.

HẠN DÙNG

48 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Eisai Manufacturing Ltd.

European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL109SN, Anh



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh