

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СИНКОПА
(SYNCOPA)

Склад:

діюча речовина: перампанел;
1 таблетка містить 2 мг або 4 мг перампанелу;
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена; повідон; магнію стеарат;
суміш для покриття: титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь (макрогол), гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172) – для дозування 2 мг; титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь (макрогол), гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172) – для дозування 4 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

- таблетки по 2 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-коричневого кольору, круглої форми, двоопуклі;
- таблетки по 4 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, червоно-коричневого кольору, круглої форми, двоопуклі.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Інші протиепілептичні засоби. Перампанел.

Код АТХ N03AX22.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Перампанел є першим у своєму класі селективним неконкурентним антагоністом іонотропних α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонат-(АМРА)-глутаматних рецепторів на постсинаптичних нейронах. Глутамат — головний збудливий нейромедіатор у центральній нервовій системі (ЦНС), що відіграє важливу роль у патогенезі ряду неврологічних захворювань, спричинених перезбудженням нейронів. Вважається, що активація АМРА-рецепторів глутаматом відповідає за найшвидшу синаптичну передачу збудження в головному мозку.

У дослідженнях *in vitro* перампанел не конкурував з АМРА за зв'язування з АМРА-рецептором, проте він витіснявся зі зв'язування неконкурентними антагоністами АМРА-рецепторів. Це свідчить про те, що перампанел є неконкурентним антагоністом АМРА-рецепторів.

У дослідженнях *in vitro* перампанел інгібував індуковане AMPA (але не NMDA [N-метил-D-аспартат]) збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Перампанел значно подовжував латентний період у AMPA-індукованої моделі епілептичного нападу *in vivo*. Точний механізм розвитку протисудомного ефекту перампанелу у людини підлягає подальшому вивченню.

Фармакодинамічні ефекти

На основі зведених даних трьох досліджень ефективності при парціальних епілептичних нападах було проведено аналіз фармакокінетики та фармакодинаміки перампанелу. Також було проведено аналіз фармакокінетики та фармакодинаміки перампанелу на основі даних дослідження ефективності при первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападах. Згідно з результатами двох аналізів, вплив перампанелу корелює зі зниженням частоти нападів.

Вплив на психомоторні функції. Перампанел у дозах 8 мг і 12 мг при одноразовому і багаторазовому прийомі дозозалежно погіршував психомоторні функції у здорових добровольців. Вплив перампанелу на такі складні психомоторні функції, як здатність керувати автомобілем, посилювався прийомом алкоголю. Характеристики психомоторних функцій поверталися до вихідних значень протягом 2 тижнів після припинення прийому перампанелу.

Вплив на когнітивну функцію. У дослідженні за участю здорових добровольців для оцінки впливу перампанелу на увагу і пам'ять за допомогою серії стандартних тестів жодного впливу перампанелу як при одноразовому, так і при багаторазовому прийомі в дозах до 12 мг/добу виявлено не було.

У плацебоконтрольованому дослідженні, проведеному за участю пацієнтів-підлітків, в групі перампанелу не спостерігалось суттєвих змін у когнітивних здібностях відповідно до Global Cognition Score [загальний когнітивний показник] (Cognitive Drug Research [когнітивні дослідження ліків], CDR) порівняно з групою плацебо. У відкритому подовженому дослідженні не спостерігалось жодних суттєвих змін у показниках CDR після 52 тижнів лікування перампанелом (див. підрозділ «Педіатрична популяція» нижче). У відкритому неконтрольованому дослідженні, проведеному за участю пацієнтів-дітей, після додаткової терапії перампанелом не спостерігалось жодних клінічно важливих змін у когнітивних здібностях порівняно з початковим рівнем, виміряним за ABNAS [Attention-Based Neuropsychological Assessment System — Система нейропсихологічної оцінки на основі уваги] (див. підрозділ «Педіатрична популяція» нижче).

Вплив на настрій та швидкість реакції на зовнішній вплив. Швидкість реакції на зовнішній вплив (збудливість) у здорових добровольців, які отримували перампанел у дозах від 4 мг до 12 мг/добу, дозозалежно знижувалася.

Настрій погіршився тільки після дозування 12 мг/добу; зміни в настрої були незначними і відображали загальне зниження пильності.

Багаторазовий прийом перампанелу в дозі 12 мг/добу також посилював вплив алкоголю на пильність і швидкість реакції на зовнішній вплив, а також підвищував вираженість роздратованості, сплутаності свідомості і депресії за результатами 5-бальної шкали оцінки профілю емоційного стану.

Вплив на електрофізіологічні властивості серця. Перампанел не подовжував інтервал QTc при застосуванні в добових дозах до 12 мг/добу і не мав дозозалежного чи клінічно важливого впливу на тривалість комплексу QRS.

Клінічна ефективність і безпека

Парціальні епілептичні напади. Ефективність перампанелу при парціальних нападах була встановлена в трьох рандомізованих, подвійно сліпих, плацебоконтрольованих, багатоцентрових дослідженнях додаткової терапії протягом 19 тижнів за участю дорослих і підлітків. Пацієнти мали парціальні напади, із вторинною генералізацією або без неї, що не контролювалися належним чином за допомогою одного — трьох супутніх протиепілептичних препаратів (ПЕП). Протягом 6-тижневого базового періоду пацієнти повинні були мати більше п'яти нападів, період без нападів не повинен був перевищувати

25 днів. У цих трьох дослідженнях пацієнти мали середню тривалість епілепсії приблизно 21,06 року. Від 85,3 % до 89,1 % пацієнтів одночасно приймали два або три протиепілептичні препарати, з одночасною стимуляцією блудного нерва чи без.

У двох дослідженнях (дослідження 304 і 305) порівнювали дози перампанелу 8 мг і 12 мг на добу з плацебо, а у третьому дослідженні (дослідження 306) порівнювали дози перампанелу 2 мг, 4 мг і 8 мг на добу з плацебо. У всіх трьох дослідженнях після 6-тижневого базового періоду, що передував рандомізації та був потрібен для встановлення вихідної частоти епілептичних нападів, пацієнти були рандомізовані для отримання відповідно підібраних доз. Під час періоду титрування в усіх трьох дослідженнях лікування розпочинали з дози 2 мг/добу та збільшували щотижня по 2 мг/добу до досягнення цільової дози. Пацієнти, у яких спостерігалися нестерпні побічні явища, могли залишатися на тій самій дозі або зменшити дозу до такої, що раніше добре переносилася. У всіх трьох дослідженнях за періодом підбору дози слідував період підтримувальної терапії, який тривав 13 тижнів і протягом якого пацієнти мали отримувати постійну дозу перампанелу.

Згідно з об'єднаними результатами трьох досліджень, частка 50 % відповіді становила 19 % у групі плацебо, 29 % — для дози 4 мг, 35 % — для дози 8 мг та 35 % — для дози 12 мг. Статистично значущий вплив на зниження частоти нападів протягом 28 днів (від базового періоду до періоду лікування) порівняно з групою плацебо спостерігався при лікуванні перампанелом у дозах 4 мг/день (дослідження 306), 8 мг/день (дослідження 304, 305 і 306) і 12 мг/день (дослідження 304 і 305). Частка 50 % відповіді в групах застосування 4 мг, 8 мг і 12 мг перампанелу становила відповідно 23,0 %, 31,5 % і 30,0 % у разі поєднання перампанелу з протиепілептичними препаратами, що індукують ферменти, і 33,3 %, 46,5 % і 50,0 % у разі поєднання перампанелу з протиепілептичними препаратами, які не індукують ферменти. Ці дослідження показують, що перампанел при застосуванні один раз на добу в дозах від 4 мг до 12 мг як додаткової терапії був значно ефективніший, ніж плацебо.

Дані плацебоконтрольованих досліджень демонструють, що покращення контролю над нападами спостерігається при застосуванні перампанелу в дозі 4 мг один раз на добу і збільшується у разі підвищення дози до 8 мг/добу. При збільшенні добової дози до 12 мг не спостерігалось додаткового підвищення ефективності препарату порівняно з дозою 8 мг для всієї популяції пацієнтів. Підвищення ефективності перампанелу в дозі 12 мг відзначалося тільки у пацієнтів, у яких не було відповіді на дозу 8 мг. Клінічно значуще зниження частоти нападів порівняно з плацебо спостерігалось вже на другому тижні після досягнення добової дози 4 мг.

Від 1,7 до 5,8 % пацієнтів, які приймали перампанел у клінічних дослідженнях, позбулися нападів протягом 3-місячного періоду підтримки порівняно з 0–1,0 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Відкрите продовжене дослідження. 97 % пацієнтів з парціальними нападами, які завершили участь у рандомізованому дослідженні, були включені до відкритого продовженого дослідження ($n = 1186$). Пацієнти з рандомізованого дослідження були переведені на перампанел протягом 16 тижнів з наступним довгостроковим періодом підтримки (≥ 1 рік). Середня добова доза становила 10,05 мг.

Первинно-генералізовані тоніко-клонічні напади. Ефективність перампанелу як додаткової терапії первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів була встановлена в ході багатоцентрового рандомізованого подвійно сліпого плацебоконтрольованого дослідження (дослідження 332) у пацієнтів віком від 12 років з ідіопатичною генералізованою епілепсією. До дослідження були залучені пацієнти, які приймали стабільні дози від 1 до 3 протиепілептичних препаратів (ПЕП) і мали принаймні 3 первинно-генералізовані тоніко-клонічні напади протягом 8-тижневого базового періоду. Популяція налічувала 164 пацієнти (перампанел $N = 82$, плацебо $N = 82$). Підбір дози до цільового значення 8 мг на добу або до найвищої переносимої дози проходив протягом 4 тижнів. Підтримувальний період становив 13 тижнів на рівні останньої досягнутої дози

наприкінці періоду титрування. Загальний період лікування становив 17 тижнів. Досліджуваний препарат приймали один раз на добу.

Частка 50 % відповіді при первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападах протягом періоду підтримки була значно вищою в групі перампанелу (58,0 %), ніж у групі плацебо (35,8%), $P = 0,0059$. 50 % відповідь була у 22,2 % пацієнтів, які приймали перампанел у комбінації з протиепілептичними препаратами, що індують ферменти, і у 69,4 % пацієнтів, яким перампанел застосовували у комбінації з протиепілептичними засобами, що не індують ферменти. Кількість пацієнтів, які приймали перампанел і протиепілептичні лікарські засоби, що індують ферменти, була невеликою ($n = 9$). Зниження медіани частоти первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів за 28 днів протягом періодів титрування та підтримувальної терапії (комбінованої) проти попередньої рандомізації було більшим у групі застосування перампанелу ($-76,5\%$), ніж у групі плацебо ($-38,4\%$), $P < 0,0001$. Протягом 3 місяців підтримувального періоду 30,9 % (25/81) пацієнтів, які приймали перампанел у клінічних дослідженнях, позбулися первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів порівняно з 12,3 % (10/81) пацієнтів, які отримували плацебо.

Інші підтипи ідіопатичного генералізованого нападу. Ефективність і безпека перампанелу у пацієнтів з міоклонічними судомами не встановлені. Наявних даних недостатньо, щоб зробити якісь висновки.

Ефективність перампанелу при лікуванні абсансів не була доведена.

Серед пацієнтів із первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами (дослідження 332), які також мали супутні міоклонічні напади, звільнення від нападів було досягнуто у 16,7 % (4/24) пацієнтів, які приймали перампанел, порівняно з 13,0 % (3/23) у групі плацебо. Серед пацієнтів із супутніми абсансами судоми зникли у 22,2 % (6/27) пацієнтів, які приймали перампанел, порівняно з 12,1 % (4/33) пацієнтів, які приймали плацебо. Звільнення від усіх нападів було досягнуто у 23,5 % (19/81) пацієнтів, які отримували перампанел, порівняно з 4,9 % (4/81) пацієнтів, які отримували плацебо.

Відкрите продовжене дослідження. Зі 140 пацієнтів, які завершили основне дослідження (дослідження 332), 114 пацієнтів (81,4 %) увійшли до фази продовження. Пацієнти з рандомізованого дослідження були переведені на перампанел протягом 6 тижнів з наступним довгостроковим періодом підтримки (≥ 1 рік). У фазі продовження 73,7 % (84/114) пацієнтів отримували модальну добову дозу перампанелу понад 4–8 мг/добу, а 16,7 % (19/114) — модальну добову дозу більшу ніж 8–12 мг/добу. Зменшення частоти первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів принаймні на 50 % спостерігалось у 65,9 % (29/44) пацієнтів після 1 року лікування під час фази продовження (порівняно з вихідною частотою нападів, до застосування перампанелу). Ці результати узгоджувалися з даними щодо відсоткової зміни частоти нападів і показали, що 50 % пацієнтів із первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами були загалом стабільними протягом приблизно від 26 тижнів до кінця 2-го року. Подібні результати були отримані, коли всі напади та абсанси порівняно з міоклонічними нападами були оцінені з часом.

Перехід на монотерапію. У ретроспективному дослідженні клінічної практики 51 пацієнт з епілепсією, який отримував перампанел як додаткову терапію, перейшов на монотерапію перампанелом. У більшості цих пацієнтів в анамнезі були парціальні напади. З них 14 пацієнтів (27 %) повернулися до додаткової терапії протягом наступних місяців. Тридцять чотири (34) пацієнти були під наглядом протягом щонайменше 6 місяців, і з них 24 пацієнти (71 %) залишалися на монотерапії перампанелом щонайменше 6 місяців. За десятьма (10) пацієнтами спостерігали щонайменше 18 місяців, і з них 3 пацієнти (30 %) залишалися на монотерапії перампанелом щонайменше 18 місяців.

Педіатрична популяція

Європейське агентство з лікарських засобів відстрочило зобов'язання подати результати досліджень перампанелу в одній або кількох підгрупах педіатричної популяції з

резистентною до лікування епілепсією (синдроми епілепсії, пов'язані з локалізацією та віком) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У трьох базових подвійно сліпих плацебоконтрольованих дослідженнях III фази брали участь 143 підлітки віком від 12 до 18 років. Результати, отримані у підлітків, були схожі з результатами дорослих пацієнтів.

У дослідженні 332 брали участь 22 підлітки віком від 12 до 18 років. Отримані дані у підлітків були подібними до результатів, отриманих у дорослій популяції.

19-тижневе рандомізоване подвійно сліпе плацебоконтрольоване дослідження з відкритою фазою продовження (дослідження 235) було проведено для оцінки короточасного впливу перампанелу як додаткової терапії (цільовий діапазон доз від 8 мг до 12 мг один раз на добу) на когнітивні функції у 133 пацієнтів-підлітків віком від 12 до 18 років з неконтрольованими належним чином парціальними нападами (перампанел $n = 85$, плацебо $n = 48$). Когнітивні функції оцінювали за допомогою загального когнітивного t-показника [Global Cognition t-Score] системи CDR, який об'єднує 5 категорій: силу уваги, безперервність уваги, якість епізодичної вторинної пам'яті, якість робочої пам'яті та швидкість пам'яті. Середня зміна (стандартне відхилення [CB]) t-показника CDR від вихідного рівня до кінця подвійно сліпого лікування (19 тижнів) становила 1,1 (7,14) у групі плацебо та $-1,0$ (8,86) у групі перампанелу, із середньою різницею між групами лікування за методом найменших квадратів (95 % ДІ [довірчий інтервал]) $-2,2$ ($-5,2, 0,8$). Не було статистично значущої різниці між групами лікування ($p = 0,145$). t-показники CDR у групах плацебо та перампанелу становили 41,2 (10,7) і 40,8 (13,0) відповідно на початковому рівні. Для пацієнтів, які отримували перампанел у відкритій фазі продовження ($n = 112$), середня зміна (CB) від вихідного рівня до кінця відкритого лікування (52 тижні) t-показника CDR становила $-1,0$ (9,91). Це не було статистично значущим ($p = 0,96$). Після 52 тижнів лікування перампанелом ($n = 114$) не спостерігалось жодного впливу на ріст кісток. Не було виявлено впливу на вагу, зріст і статевий розвиток після 104 тижнів лікування ($n = 114$).

Відкрите неконтрольоване дослідження (дослідження 311) було проведено для оцінки співвідношення експозиція — ефективність перампанелу як додаткової терапії у 180 пацієнтів віком від 4 до 11 років з неконтрольованими належним чином парціальними або первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами. Дози титрувалися протягом 11 тижнів до цільової дози 8 мг/добу чи максимальної переносимої дози (не більше 12 мг/добу) — для пацієнтів, які не приймали супутні протиепілептичні препарати, що індукують СYP3A (карбамазепін, окскарбазепін, еслікарбазепін і фенітоїн), або до цільової дози 12 мг/добу чи максимальної переносимої дози (не більше 16 мг/добу) — для пацієнтів, які одночасно приймали протиепілептичний препарат, що індукує СYP3A. Доза перампанелу, досягнута наприкінці титрування, підтримувалася протягом 12 тижнів (загалом 23 тижні впливу) після завершення основного дослідження. Пацієнти, які вступили у фазу продовження, отримували лікування протягом додаткових 29 тижнів із загальною тривалістю впливу 52 тижні.

Серед пацієнтів із парціальними нападами ($n = 148$) зміна медіани частоти нападів за 28 днів, частка щонайменше 50 % відповіді та частка пацієнтів без нападів після 23 тижнів лікування перампанелом становили $-40,1\%$, $46,6\%$ ($n = 69/148$) і $11,5\%$ ($n = 17/148$) відповідно стосовно парціальних нападів загалом. Вплив лікування на зниження медіани частоти нападів (40–52 тижні: $n = 108$ пацієнтів, $-69,4\%$), показник 50 % відповіді (40–52 тижні: $62,0\%$, $n = 67/108$) і частка пацієнтів без нападів (40–52 тижні: $13,0\%$, $n = 14/108$) були стійким після 52 тижнів лікування перампанелом.

У підгрупі пацієнтів із парціальними нападами та вторинно-генералізованими нападами ($n = 54$ пацієнти) відповідні значення становили $-58,7\%$, $64,8\%$ ($n = 35/54$) і $18,5\%$ ($n = 10/54$). Вплив лікування на зниження медіани частоти нападів (40–52 тижні: $n = 41$ пацієнт, $-73,8\%$), показник 50 % відповіді (40–52 тижні: $80,5\%$, $n = 33/41$) і частку пацієнтів без нападів (40–52 тижні: $24,4\%$, $n = 10/41$) був стійким після 52 тижнів лікування перампанелом.

Серед пацієнтів із первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами ($n = 22$, 19 пацієнтів віком 7 — <12 років і 3 пацієнти віком 4 — <7 років) зміна медіани частоти нападів за 28 днів, частка щонайменше 50 % відповіді та частка пацієнтів без нападів становили 69,2 %, 63,6 % ($n = 14/22$) і 54,5 % ($n = 12/22$) відповідно. Вплив лікування на зниження медіани частоти нападів (40–52 тижні: $n = 13$, –100,0 %), показник 50 % відповіді (40–52 тижні: 61,5 %, $n = 8/13$) і частку пацієнтів без нападів (40–52 тижні: 38,5 %, $n = 5/13$) зберігався після 52 тижнів лікування перампанелом. Ці результати слід оцінювати обережно, оскільки кількість пацієнтів дуже мала.

Подібні результати були отримані в підгрупі пацієнтів із первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами ідіопатичної генералізованої епілепсії ($n = 19$, 17 пацієнтів віком 7 — <12 років і 2 пацієнтів віком 4 — <7 років); відповідні значення становили: 56,5 %, 63,2 % ($n = 12/19$) і 52,6 % ($n = 10/19$). Вплив лікування на зниження медіани частоти нападів (тижні 40–52: $n = 11$, –100,0 %), частку 50 % відповіді (тижні 40–52: 54,5 %, $n = 6/11$) і частку пацієнтів без нападів (40–52 тижні: 36,4 %, $n = 4/11$) зберігався після 52 тижнів лікування перампанелом. Ці результати слід оцінювати обережно, оскільки кількість пацієнтів дуже мала.

Фармакокінетика

Фармакокінетику перампанелу вивчали у здорових дорослих добровольців (віком від 18 до 79 років), дорослих, підлітків та дітей з парціальними нападами та первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами, дорослих із хворобою Паркінсона, дорослих із діабетичною нейропатією, дорослих із розсіяним склерозом, а також у пацієнтів із порушенням функції печінки.

Абсорбція

Перампанел швидко всмоктується після перорального прийому без ознак вираженого метаболізму «першого проходження».

Суспензія перампанелу для перорального застосування біоеквівалентна таблеткам перампанелу, прийнятим натщесерце, при застосуванні однакових доз у міліграмах. Коли ці лікарські форми застосовували в одноразовій дозі 12 мг разом із їжею з високим вмістом жиру, пероральна суспензія перампанелу досягала еквівалентної $AUC_{0-\infty}$ і приблизно на 23 % нижчої C_{max} із 2-годинною затримкою часу досягнення максимальної експозиції (t_{max}) порівняно з таблетками. Проте популяційний фармакокінетичний аналіз продемонстрував, що за змодельованих умов рівноважного стану C_{max} і $AUC_{(0-24 \text{ год})}$ суспензії для перорального застосування перампанелу відповідали таким показникам таблетованої форми як натще, так і після їди.

При одночасному застосуванні з їжею з високим вмістом жиру C_{max} і $AUC_{0-\infty}$ одноразової дози 12 мг суспензії для перорального застосування перампанелу були приблизно на 22 % і 13 % відповідно нижчими порівняно з прийомом натще.

Розподіл

Дані досліджень *in vitro* показують, що перампанел приблизно на 95 % зв'язується з білками плазми крові.

In vitro було показано, що перампанел не є ні субстратом, ні значимим інгібітором транспортних пептидів органічних аніонів (OATP) 1B1 і 1B3, переносників органічних аніонів (OAT) 1, 2, 3 і 4, переносників органічних катіонів (OCT) 1, 2 і 3, а також Р-глікопротеїну і білка резистентності раку молочної залози (BCRP).

Біотрансформація

Перампанел екстенсивно метаболізується шляхом первинного окислення та подальшого глюкуронування. Метаболізм перампанелу опосередковується головним чином ізоферментами CYP3A, відповідно до результатів клінічних досліджень за участю здорових добровольців, яким вводили перампанел, мічений радіоактивним ізотопом, і досліджень *in vitro* з використанням рекомбінантних CYP людини та мікросом печінки людини.

Після застосування перампанелу, міченого радіоактивним ізотопом, у плазмі виявляли лише слідові кількості метаболітів перампанелу.

Елімінація

Після прийому дози міченого радіоактивним ізотопом перампанелу вісьмома здоровими літніми добровольцями 30 % радіоактивної мітки виявляли в сечі і 70 % — у калі. Виділена радіоактивна мітка являла собою, головним чином, суміш окислених та кон'югованих метаболітів. За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу зведених даних 19 досліджень I фази, середній $t_{1/2}$ перампанелу становив 105 годин. При одночасному застосуванні в комбінації із сильним індуктором CYP3A карбамазепіном середній $t_{1/2}$ становив 25 годин.

Лінійність/нелінійність

У популяційному фармакокінетичному аналізі на основі зведених даних двадцяти досліджень I фази за участю здорових добровольців, які отримували перампанел від 0,2 мг до 36 мг у вигляді одноразової або багаторазової дози, одного дослідження II фази і п'яти досліджень III фази за участю пацієнтів із парціальними нападами, які отримували перампанел від 2 мг до 16 мг/добу, та двох досліджень III фази за участю пацієнтів із первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами, які отримували перампанел у дозах від 2 мг до 14 мг/добу, було виявлено лінійну залежність між дозою і концентрацією перампанелу в плазмі крові.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з печінковою недостатністю. Фармакокінетику перампанелу після прийому одноразової дози 1 мг оцінювали у 12 пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня (класи A та B за шкалою Чайлда — П'ю) у порівнянні з 12 здоровими суб'єктами з відповідними популяційними характеристиками. Середній уявний кліренс незв'язаного перампанелу у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого ступеня становив 188 мл/хв проти 338 мл/хв у здорових добровольців, а у пацієнтів з печінковою недостатністю помірного ступеня становив 120 мл/хв проти 392 мл/хв у здорових добровольців. $T_{1/2}$ у пацієнтів з печінковою недостатністю був подовжений: при легкому ступені — до 306 годин проти 125 годин у здорових добровольців, при помірному ступені — до 295 годин проти 139 годин у здорових добровольців.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Фармакокінетику перампанелу у пацієнтів із нирковою недостатністю окремо не вивчали. Перампанел елімінується майже виключно шляхом утворення метаболітів з подальшою їх швидкою екскрецією. У плазмі виявляють лише слідові кількості метаболітів перампанелу. Згідно з результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, у пацієнтів з парціальними нападами та кліренсом креатиніну в діапазоні від 39 до 160 мл/хв, які отримували під час плацебоконтрольованих досліджень перампанел у дозах до 12 мг/добу, кліренс креатиніну не впливав на кліренс перампанелу. У пацієнтів із первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами, які отримували перампанел у дозі до 8 мг/добу під час плацебоконтрольованого клінічного дослідження, вихідний кліренс креатиніну не впливав на кліренс перампанелу.

Стать. Згідно з результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, у пацієнтів із парціальними нападами, які отримували перампанел у дозах до 12 мг/добу, і пацієнтів із первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами, які отримували перампанел у дозах до 8 мг/добу під час плацебоконтрольованих клінічних досліджень, кліренс перампанелу у жінок (0,54 л/год) був на 18 % нижче, ніж у чоловіків (0,66 л/год).

Пацієнти похилого віку (від 65 років). У популяційному фармакокінетичному аналізі у пацієнтів із парціальними нападами (віком від 12 до 74 років) і первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами (віком від 12 до 58 років), які отримували перампанел до 8 мг або до 12 мг/добу під час плацебоконтрольованих клінічних досліджень, не було виявлено істотного впливу віку на кліренс перампанелу. Вважається, що корекція дози для пацієнтів літнього віку не є необхідною (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти дитячого віку. Згідно з результатами популяційного фармакокінетичного аналізу на основі зведених даних, у дітей віком від 4 до 11 років, пацієнтів-підлітків віком ≥ 12 років та дорослих кліренс перампанелу збільшувався зі збільшенням маси тіла. Тому дітям віком від 4 до 11 років з масою тіла < 30 кг потрібна корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Оцінка лікарських взаємодій *in vitro*

Інгібування ферментів, що метаболізують ліки. У мікросомах печінки людини перампанел (в концентрації 30 мкмоль/л) мав слабку інгібувальну дію на CYP2C8 та UGT1A9 серед основних печінкових ферментів CYP і UGT.

Індукція ферментів, що метаболізують ліки. У порівнянні з контрольними препаратами (включно з фенобарбіталом і рифампіцином) було виявлено, що перампанел слабо індукує CYP2B6 (у концентрації 30 мкмоль/л) і CYP3A4/5 (у концентрації не менше 3 мкмоль/л) серед основних печінкових ферментів CYP і UGT культивованих гепатоцитів людини.

Клінічні характеристики

Показання

Перампанел показаний як додаткове лікування:

- парціальних нападів у пацієнтів з епілепсією віком від 4 років (вагою ≥ 30 кг) із вторинно генералізованими нападами або без них;
- первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів у пацієнтів віком від 7 років (вагою ≥ 30 кг) з ідіопатичною генералізованою епілепсією.

Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Перампанел не вважається потужним індуктором або інгібітором ферментів цитохрому P450 або UGT (див. розділ «Фармакокінетика»).

Гормональні контрацептиви

У здорових жінок, які отримували 12 мг (але не 4 мг або 8 мг/добу) протягом 21 доби одночасно з комбінованим пероральним контрацептивом, перампанел знижував експозицію левоноргестрелу (середні значення $C_{\max}$ і AUC зменшувалися на 40 %). Перампанел у дозі 12 мг не впливав на AUC етинілестрадіолу, тоді як $C_{\max}$ знижувалася на 18 %. Таким чином, слід враховувати можливість зниження ефективності гормональних контрацептивів, що містять прогестаген, для жінок, які потребують перампанел у дозі 12 мг/добу, і слід використовувати додатковий надійний метод контрацепції (внутрішньоматкова спіраль (ВМС), презерватив) (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія між перампанелом і іншими протиепілептичними лікарськими засобами

Потенційні взаємодії між перампанелом і іншими протиепілептичними препаратами (ПЕП) оцінювалися в клінічних дослідженнях. Популяційний фармакокінетичний аналіз трьох об'єднаних досліджень III фази за участю підлітків і дорослих пацієнтів з парціальними нападами оцінював вплив перампанелу (в дозах до 12 мг один раз на добу) на фармакокінетику інших протиепілептичних препаратів. В іншому популяційному фармакокінетичному аналізі об'єднаних даних двадцяти досліджень I фази за участю здорових добровольців із застосуванням перампанелу до 36 мг, а також одного дослідження II фази та шести досліджень III фази у дітей, підлітків і дорослих із парціальними або первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами із застосуванням перампанелу до 16 мг один раз на добу оцінювали вплив супутніх протиепілептичних препаратів на кліренс перампанелу. Вплив цих взаємодій на середню рівноважну концентрацію підсумовано в таблиці нижче.

ПЕП, що застосовується сумісно	Вплив ПЕП на концентрацію перампанелу	Вплив перампанелу на концентрацію ПЕП
Карбамазепін	Зниження у 3 рази	Зниження менше, ніж на 10 %
Клобазам	Не впливає	Зниження менше, ніж на 10 %
Клоназепам	Не впливає	Не впливає
Ламотриджин	Не впливає	Зниження менше, ніж на 10 %
Леветирacetам	Не впливає	Не впливає
Оскарбазепін	Зниження у 2 рази	Збільшення на 35 % *
Фенобарбітал	Не впливає	Не впливає
Фенітоїн	Зниження у 2 рази	Не впливає
Топірамат	Зниження на 20 %	Не впливає
Вальпроєва кислота	Не впливає	Зниження менше, ніж на 10 %
Зонісамід	Не впливає	Не впливає

* Без урахування активного метаболіту моногідроксикарбазепіну.

Згідно з результатами популяційного фармакокінетичного аналізу даних пацієнтів із парціальними нападами та пацієнтів із первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами, загальний кліренс перампанелу підвищувався при одночасному застосуванні з карбамазепіном (у 3 рази) та фенітоїном або окскарбазепіном (у 2 рази), які є відомими індукторами ферментів метаболізму (див. розділ «Фармакокінетика»). Цей ефект слід брати до уваги та контролювати під час додавання або вилучення цих протиепілептичних препаратів із схеми лікування пацієнта. Клоназепам, леветирacetам, фенобарбітал, топірамат, зонісамід, клобазам, ламотриджин і вальпроєва кислота не впливали клінічно значущим чином на кліренс перампанелу.

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, у пацієнтів із парціальними нападами перампанел не впливав клінічно значущим чином на кліренс клоназепаму, леветирacetаму, фенобарбіталу, фенітоїну, топірамату, зонісаміду, карбамазепіну, клобазаму, ламотриджину та вальпроєвої кислоти при найвищій дозі перампанелу (12 мг/добу).

Встановлено, що перампанел знижує кліренс окскарбазепіну на 26 %. Окскарбазепін швидко метаболізується цитозольною редуктазою до активного метаболіту моногідроксикарбазепіну. Вплив перампанелу на концентрацію моногідроксикарбазепіну невідомий.

Перампанел титрують до досягнення клінічного ефекту незалежно від інших супутніх протиепілептичних засобів.

Вплив перампанелу на субстрати CYP3A

У здорових добровольців перампанел (6 мг один раз на добу протягом 20 днів) зменшував AUC мідазоламу на 13 %. Не можна виключити більшого зниження експозиції мідазоламу (або інших чутливих субстратів CYP3A) у разі прийому більш високих доз перампанелу.

Вплив індукторів цитохрому P450 на фармакокінетику перампанелу

Очікується, що потужні індуктори ізоферментів цитохрому P450, такі як рифампіцин і звіробій, знижуватимуть концентрацію перампанелу, і не виключається можливість підвищення плазмових концентрацій реактивних метаболітів у їх присутності. Показано, що фелбамат знижує концентрацію деяких лікарських засобів, а також може знижувати концентрацію перампанелу.

Вплив інгібіторів цитохрому P450 на фармакокінетику перампанелу

У здорових добровольців прийом кетоконазолу (в дозі 400 мг один раз на добу протягом 10 днів), який є інгібітором ізоферменту CYP3A4, збільшував AUC перампанелу на 20 % і подовжував період напіввиведення перампанелу на 15 % (67,8 год проти 58,4 год). Посилення ефекту не можна виключити, коли перампанел застосовують з іншим інгібітором CYP3A з довшим періодом напіввиведення, ніж у кетоконазолу, або коли інгібітор застосовують протягом більш тривалого періоду лікування.

Леводопа

У здорових добровольців прийом перампанелу (в дозі 4 мг один раз на добу протягом 19 днів) не впливав на C_{max} або AUC леводопи.

Алкоголь

Вплив перампанелу на уважність та пильність, наприклад при керуванні автомобілем, був адитивним або синергічним до впливу самого алкоголю, як було виявлено в дослідженні фармакодинамічної взаємодії у здорових суб'єктів. Багаторазове введення перампанелу в дозі 12 мг/добу підвищувало рівень роздратованості, сплутаності свідомості та депресії за 5-бальною шкалою оцінки профілю стану настрою (див. розділ «Фармакодинаміка»). Ці ефекти також можуть спостерігатися, коли перампанел використовується в комбінації з іншими депресантами центральної нервової системи (ЦНС).

Педіатрична популяція

Дослідження лікарської взаємодії проводилися лише у дорослих.

Згідно з результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, у підлітків віком ≥ 12 років та дітей віком від 4 до 11 років не було помітних відмінностей порівняно з досліджуваною дорослою популяцією.

Особливості застосування

Суїцидальні думки

Повідомлялося про суїцидальні думки та поведінку у пацієнтів, які отримували протиепілептичні препарати за кількома показаннями. Метааналіз рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень протиепілептичних лікарських засобів також показав невелике підвищення ризику суїцидальних думок і поведінки. Механізм цього ризику невідомий, і наявні дані не виключають можливості підвищення ризику при застосуванні перампанелу.

Тому слід спостерігати за пацієнтами (дітьми, підлітками і дорослими) щодо ознак суїцидальних думок та поведінки і, коли треба, розглянути можливість відповідного лікування. Пацієнтам (та особам, які їх доглядають) слід порадити звернутися до лікаря, якщо з'являться ознаки суїцидальних думок або поведінки.

Тяжкі шкірні побічні реакції

На фоні лікування перампанелом повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, зокрема про медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) і синдром Стівенса — Джонсона, які можуть бути небезпечними для життя або летальними (частота невідома; див. розділ «Побічні реакції»). Під час призначення лікування пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми й уважно стежити за шкірними реакціями.

Симптоми DRESS-синдрому включають, як правило, лихоманку, висипання, пов'язані з ураженням інших систем органів, лімфаденопатію, порушення функції печінки та еозинофілію. Важливо відзначити, що ранні прояви гіперчутливості, такі як лихоманка або лімфаденопатія, можуть бути присутніми, навіть якщо висип не помітний.

Симптоми синдрому Стівенса — Джонсона включають, як правило, відшарування шкіри (епідермальний некроз/пухир) $< 10\%$, еритематозну шкіру (злиття), швидке прогресування, болючі атипові ураження, схожі на мішені, пурпурові плями з широким розповсюдженням або велику еритему (злиття), бульозне/ерозивне ураження більше двох слизових оболонок.

Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, застосування перампанелу слід негайно припинити та розглянути альтернативне лікування (у разі потреби).

Якщо у пацієнта розвинулася серйозна реакція, така як синдром Стівенса — Джонсона або DRESS-синдром, на застосування перампанелу, лікування перампанелом не можна відновлювати у цього пацієнта за будь-яких обставин.

Абсанс і міоклонічні напади

Абсанси та міоклонічні напади є двома поширеними типами генералізованих нападів, які часто виникають у пацієнтів з ідіопатичною генералізованою епілепсією. Відомо, що інші ПЕП можуть викликати або посилювати ці типи нападів. Пацієнти з міоклонічними нападами та абсансами повинні перебувати під наглядом під час лікування перампанелом.

Порушення з боку нервової системи

Перампанел може спричиняти запаморочення та сонливість і, отже, впливати на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).

Гормональні контрацептиви

У дозах 12 мг/добу перампанел може знизити ефективність гормональних контрацептивів, що містять прогестаген; за таких обставин під час застосування перампанелу рекомендується використання додаткових негормональних форм контрацепції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Падіння

Ймовірно, що існує підвищений ризик падінь, особливо у людей похилого віку; основна причина незрозуміла.

Агресія, психічні розлади

Повідомлялося про агресивну, ворожу та аномальну поведінку у пацієнтів, які отримували терапію перампанелом. В клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували перампанел, агресія, гнів, дратівливість і психотичні розлади частіше спостерігалися при застосуванні вищих доз. Здебільшого вказані явища були або легкого, або середнього ступеня тяжкості, і пацієнти одужували спонтанно чи після коригування дози. Проте у деяких пацієнтів виникали думки про заподіяння шкоди іншим, фізичний напад або загрозливу поведінку (<1 % в клінічних дослідженнях перампанелу). Також у пацієнтів з'являлися думки про вбивство. Пацієнтам і особам, які їх доглядають, слід рекомендувати негайно повідомити медичного працівника про значні зміни в настрої або моделях поведінки. Дозу перампанелу потрібно зменшити, якщо такі симптоми виникають, і розглянути питання про припинення лікування, якщо симптоми є серйозними (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розвиток залежності

Слід бути обережними з пацієнтами із зловживанням психоактивними речовинами в анамнезі та спостерігати за пацієнтом щодо появи симптомів зловживання перампанелом.

Супутній прийом протиепілептичних засобів, що індукують CYP 3A

Частота відповіді після додавання перампанелу у фіксованих дозах була нижчою, коли пацієнти отримували супутні протиепілептичні препарати, що індукують фермент CYP3A (карбамазепін, фенітоїн, окскарбазепін), порівняно з частотою відповіді у пацієнтів, які одночасно отримували протиепілептичні препарати, що не індукують фермент CYP3A. Потрібно спостерігати за реакцією пацієнтів, коли вони переходять із супутніх неіндукторних протиепілептичних лікарських засобів на лікарські засоби, що індукують ферменти, і навпаки. Залежно від індивідуальної клінічної відповіді та переносимості, дозу можна збільшувати або зменшувати на 2 мг за раз (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інші супутні (не протиепілептичні) лікарські засоби, що індукують або інгібують цитохром P450

Під час додавання або вилучення індукторів і інгібіторів цитохрому P450 слід ретельно спостерігати за пацієнтами щодо переносимості та клінічної відповіді, оскільки рівень перампанелу в плазмі крові може бути знижений або підвищений; може бути потрібне відповідне коригування дози перампанелу.

Гепатотоксичність

Повідомлялося про випадки гепатотоксичності (головним чином підвищення рівня печінкових ферментів) при застосуванні перампанелу в комбінації з іншими протиепілептичними засобами. Якщо спостерігається підвищення рівня печінкових ферментів, слід розглянути можливість моніторингу функції печінки.

Непереносимість лактози

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази або глюкозо-галактозна мальабсорбція.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Контрацепція

Перампанел не рекомендується жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції, за винятком випадків, коли є нагальна потреба. Перампанел може знизити ефективність гормональних контрацептивів, що містять прогестаген. Тому рекомендується додаткова негормональна форма контрацепції (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність

Кількість даних щодо застосування перампанелу вагітним жінкам обмежена (менше 300 випадків). Дослідження на тваринах не виявили тератогенних ефектів у щурів і кроликів, але ембріотоксичність спостерігалася у щурів при дозах, токсичних для материнського організму. Перампанел не рекомендується під час вагітності.

Грудне годування

Дослідження на щурах у період лактації показали екскрецію перампанелу та його метаболітів у молоко. Невідомо, чи виділяється перампанел у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Слід прийняти рішення про припинення годування грудьми або припинення терапії перампанелом, враховуючи користь від грудного вигодовування для дитини і користь терапії для жінки.

Фертильність

У дослідженні фертильності у самок щурів спостерігалися подовжені та нерегулярні естральні цикли при застосуванні високих доз (30 мг/кг); однак ці зміни не вплинули на фертильність і ранній ембріональний розвиток. Не було виявлено впливу на чоловічу фертильність. Вплив перампанелу на фертильність людини не встановлено.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Перампанел має помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Перампанел може спричиняти запаморочення та сонливість і таким чином впливати на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Пацієнтам не рекомендується керувати транспортними засобами, працювати зі складними механізмами або займатися іншими потенційно небезпечними видами діяльності, доки не з'ясується, чи впливає перампанел на їхню здатність до такої діяльності (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування та дози

Спосіб застосування

Перампанел слід приймати перорально 1 раз/добу перед сном, незалежно від прийому їжі (див. розділ «Фармакокінетика»). Таблетку слід проковтнути цілою, запиваючи склянкою

води. Таблетку не можна розжовувати, подрібнювати або розламувати. Таблетку неможливо точно розділити, оскільки на ній немає лінії розлому.

Таблетки по 2 мг і 4 мг не можуть бути розподілені на частини, тому у разі необхідності призначення перампанелу у дозі менше 2 мг необхідно скористатися іншим лікарським засобом з діючою речовиною «перампанел», що дозволяє можливість дозування перампанелу по 0,5 мг та 1 мг.

Дозування

Дозу лікарського засобу підбирати залежно від індивідуальної клінічної відповіді пацієнта, щоб досягнути оптимального балансу між ефективністю і переносимістю.

Перампанел приймати всередину один раз на день перед сном.

Лікар повинен призначити найбільш підходящу лікарську форму і дозування препарату відповідно до маси тіла та рекомендованої щоденної дози.

Парціальні напади

Було показано, що перампанел в дозах від 4 мг/добу до 12 мг/добу ефективний в лікуванні парціальних нападів.

У таблиці нижче наведено рекомендовані дози для дорослих, підлітків та дітей віком від 4 років. Детальніше див. під таблицею.

	Дорослі/підлітки (від 12 років)	Діти (4–11 років)
		≥ 30 кг
Рекомендована початкова доза	2 мг/добу	2 мг/добу
Титрування (поступові кроки)	2 мг/добу (з інтервалом щонайменше 1 тиждень)	2 мг/добу (з інтервалом щонайменше 1 тиждень)
Рекомендована підтримувальна доза	4–8 мг/добу	4–8 мг/добу
Титрування (поступові кроки)	2 мг/добу (з інтервалом щонайменше 1 тиждень)	2 мг/добу (з інтервалом щонайменше 1 тиждень)
Рекомендована максимальна доза	12 мг/добу	12 мг/добу

Дорослі, підлітки віком ≥ 12 років

Прийом лікарського засобу слід розпочинати з дози 2 мг/добу. Дозу можна збільшувати залежно від клінічної відповіді та переносимості на 2 мг (щотижня або кожні 2 тижні залежно від періоду напіввиведення, див. нижче) до підтримувальної дози від 4 мг/добу до 8 мг/добу. Залежно від індивідуальної клінічної відповіді та переносимості перампанелу в дозі 8 мг/добу, можливе подальше збільшення дози препарату до 12 мг/добу з кроком 2 мг/добу. Пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що не скорочують період напіввиведення перампанелу (див. розділ «Особливості застосування»), слід титрувати дозу перампанелу з інтервалом щонайменше 2 тижні. Пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що скорочують період напіввиведення перампанелу (див. розділ «Особливості застосування»), слід титрувати (збільшувати) дозу перампанелу з інтервалом щонайменше 1 тиждень.

Діти (від 4 до 11 років) вагою ≥ 30 кг

Прийом лікарського засобу слід розпочинати з дози 2 мг/добу. Дозу можна збільшувати залежно від клінічної відповіді та переносимості на 2 мг (щотижня або кожні 2 тижні залежно від періоду напіввиведення, див. нижче) до підтримувальної дози від 4 мг/добу до 8 мг/добу. Залежно від індивідуальної клінічної відповіді та переносимості перампанелу в дозі 8 мг/добу, можливе подальше збільшення дози препарату до 12 мг/добу з кроком 2 мг/добу. Пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що не скорочують період напіввиведення перампанелу (див. розділ «Особливості застосування»), слід

титрувати дозу перампанелу з інтервалом щонайменше 2 тижні. Пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що скорочують період напіввиведення перампанелу (див. розділ «Особливості застосування»), слід титрувати (збільшувати) дозу перампанелу з інтервалом щонайменше 1 тиждень.

Первинно-генералізовані тоніко-клонічні напади

Перампанел у дозах до 8 мг/добу виявився ефективним при лікуванні первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів.

У таблиці нижче наведено рекомендовані дози для дорослих, підлітків та дітей віком від 7 років. Детальніше див. під таблицею.

	Дорослі/підлітки (від 12 років)	Діти (7–11 років)
		≥ 30 кг
Рекомендована початкова доза	2 мг/добу	2 мг/добу
Титрування (поступові кроки)	2 мг/добу (з інтервалом щонайменше 1 тиждень)	2 мг/добу (з інтервалом щонайменше 1 тиждень)
Рекомендована підтримувальна доза	До 8 мг/добу	4–8 мг/добу
Титрування (поступові кроки)	2 мг/добу (з інтервалом щонайменше 1 тиждень)	2 мг/добу (з інтервалом щонайменше 1 тиждень)
Рекомендована максимальна доза	12 мг/добу	12 мг/добу

Дорослі, підлітки віком ≥ 12 років

Прийом лікарського засобу слід розпочинати з дози 2 мг/добу. Дозу можна збільшувати залежно від клінічної відповіді та переносимості на 2 мг (щотижня або кожні 2 тижні, залежно від періоду напіввиведення, див. нижче) до підтримувальної дози до 8 мг/добу. Залежно від індивідуальної клінічної відповіді та переносимості перампанелу в дозі 8 мг/добу, дозу можна збільшити до 12 мг/добу, що може бути ефективним для деяких пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що не скорочують період напіввиведення перампанелу (див. розділ «Особливості застосування»), слід титрувати дозу з інтервалом щонайменше 2 тижні. Пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що скорочують період напіввиведення перампанелу (див. розділ «Особливості застосування»), слід титрувати (збільшувати) дозу перампанелу з інтервалом щонайменше 1 тиждень.

Діти (від 7 до 11 років) вагою ≥ 30 кг

Прийом лікарського засобу слід розпочинати з дози 2 мг/добу. Дозу можна збільшувати залежно від клінічної відповіді та переносимості на 2 мг (щотижня або кожні 2 тижні, залежно від періоду напіввиведення, див. нижче) до підтримувальної дози від 4 мг/добу до 8 мг/добу. Залежно від індивідуальної клінічної відповіді та переносимості перампанелу в дозі 8 мг/добу, можливе подальше збільшення дози препарату до 12 мг/добу з кроком 2 мг/добу. Пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що не скорочують період напіввиведення перампанелу (див. розділ «Особливості застосування»), слід титрувати дозу з інтервалом щонайменше 2 тижні. Пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що скорочують період напіввиведення перампанелу (див. розділ «Особливості застосування»), слід титрувати (збільшувати) дозу перампанелу з інтервалом щонайменше 1 тиждень.

Припинення лікування

Рекомендується припиняти прийом лікарського засобу поступово, щоб звести до мінімуму ймовірність підвищення частоти нападів. Однак, завдяки тривалому періоду напіввиведення та подальшому повільному зниженню концентрації перампанелу в плазмі крові, у разі крайньої потреби прийом перампанелу можна припинити раптово.

Пропущені прийоми дози

Один пропущений прийом дози: оскільки перампанел має тривалий період напіввиведення, пацієнт повинен зачекати та прийняти наступну дозу за розкладом.

Якщо було пропущено прийом більше ніж 1 дози протягом часу, що не перевищує 5 періодів напіввиведення (3 тижні для пацієнтів, які не приймають протиепілептичні препарати, що індукують метаболізм перампанелу, 1 тиждень для пацієнтів, які приймають протиепілептичні препарати, що індукують метаболізм перампанелу, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід розглянути питання про відновлення лікування з останнього рівня дози.

Якщо пацієнт не приймав перампанел упродовж часу, що перевищує 5 періодів напіввиведення, рекомендується дотримуватися наведених вище рекомендацій щодо початкового дозування.

Застосування пацієнтам похилого віку (від 65 років)

До клінічних досліджень перампанелу при епілепсії не було залучено достатню кількість пацієнтів віком від 65 років, щоб визначити, чи відрізняється у них реакція від такої у пацієнтів молодшого віку. Аналіз даних про безпеку у 905 пацієнтів літнього віку, які отримували перампанел (у подвійно сліпих дослідженнях, проведених за показаннями, не пов'язаними з епілепсією), не виявив вікових відмінностей у профілі безпеки. Поряд із відсутністю вікової різниці в експозиції перампанелу результати показують, що корекція дози для літніх людей не потрібна. Проте перампанел слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку, враховуючи потенційну взаємодію з іншими лікарськими засобами у пацієнтів, які приймають багато медикаментів (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок

Пацієнтам із легким порушенням функції нирок корекція дози не потрібна. Не рекомендується застосовувати пацієнтам із помірною або тяжкою нирковою недостатністю і пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі.

Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки

Збільшення дози для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки має ґрунтуватися на клінічній відповіді та переносимості. Пацієнтам із легким або помірним порушенням функції печінки прийом можна розпочинати з 2 мг/добу. Пацієнтам слід титрувати (збільшувати) дозу з кроком по 2 мг не частіше ніж кожні 2 тижні залежно від переносимості та ефективності.

Доза перампанелу для пацієнтів із легким та помірним порушенням не повинна перевищувати 8 мг/добу.

Не рекомендується застосовувати пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю.

Діти

Безпека та ефективність перампанелу ще не встановлені для дітей віком до 4 років за показанням парціальні напади і для дітей віком до 7 років за показанням первинно-генералізовані тоніко-клонічні напади.

У даній лікарській формі лікарський засіб застосовують дітям вагою ≥ 30 кг.

Передозування

Симптоми: повідомлялося про постмаркетингові випадки навмисного та випадкового передозування у пацієнтів-дітей при дозах перампанелу до 36 мг та у дорослих пацієнтів при дозах до 300 мг. Серед спостережуваних побічних реакцій були: зміна психічного стану, збудження, агресивна поведінка, кома та пригнічений рівень свідомості. Пацієнти одужали без наслідків.

Лікування: специфічного антидоту проти ефектів перампанелу немає.

Показано загальне підтримувальне лікування пацієнта, що включає моніторинг життєво важливих показників і спостереження за клінічним станом пацієнта. Враховуючи

тривалий період напіввиведення, ефекти, спричинені перампанелом, можуть бути подовженими. Через низький нирковий кліренс перампанелу проведення спеціальних процедур, таких як форсований діурез, гемодіаліз або гемоперфузія, є малоефективним.

Побічні реакції

Короткий опис профілю безпеки

Серед 1639 пацієнтів з парціальними нападами, які отримували перампанел в усіх проведених контрольованих і неконтрольованих клінічних дослідженнях, 1147 приймали препарат протягом 6 місяців і 703 — довше 12 місяців.

У контрольованих та неконтрольованих дослідженнях за участю пацієнтів з первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами 114 пацієнтів отримували перампанел, з них 68 пацієнтів отримували лікування протягом 6 місяців і 36 пацієнтів — довше 12 місяців.

Побічні реакції, що призводили до виходу пацієнтів із досліджень

У контрольованих клінічних дослідженнях III фази за участю пацієнтів з парціальними нападами частота припинення лікування внаслідок побічної реакції становила 1,7 % (3/172), 4,2 % (18/431) і 13,7 % (35/255) у рандомізованих пацієнтів, які отримували перампанел в рекомендованих дозах 4 мг, 8 мг та 12 мг/добу відповідно, та 1,4 % (6/442) у пацієнтів, які отримували плацебо.

Побічними реакціями, які найчастіше призводили до припинення лікування, були запаморочення та сонливість (з частотою більше 1 % і частіше у загальній групі перампанелу, ніж в групі плацебо).

У контрольованому клінічному дослідженні III фази за участю пацієнтів з первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами частота припинення лікування внаслідок побічної реакції становила 4,9 % (4/81) у пацієнтів, рандомізованих для отримання перампанелу 8 мг, і 1,2 % (1/82) у пацієнтів, рандомізованих для отримання плацебо.

Побічною реакцією, яка найчастіше призводила до припинення лікування, було запаморочення (з частотою більше 2 % і частіше у загальній групі перампанелу, ніж в групі плацебо).

Постмаркетингове використання

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, зокрема про медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), пов'язану з лікуванням перампанелом (див. розділ «Особливості застосування»).

У таблиці нижче наведено побічні реакції за результатами перегляду повної бази даних клінічних досліджень перампанелу з безпеки. Побічні реакції розподілено за системами органів і частотою. Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій було використано таку класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), невідомо (не можна оцінити за наявними даними). В межах кожної категорії частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення ступеня тяжкості.

Системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Невідомо
Обмін речовин, метаболізм		Зниження апетиту Підвищений апетит		
З боку психіки		Агресія Гнів Тривога Сплутаність свідомості	Суїцидальні думки Спроба самогубства Галюцинації Психотичний розлад	

Нервова система	Запаморочення Сонливість	Атаксія Дизартрія Порушення рівноваги Дратівливість		
Органи зору		Диплопія Нечіткість зору		
Органи слуху та рівноваги		Запаморочення		
Травна система		Нудота		
Шкіра і підшкірна тканина				Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS- синдром)* Синдром Стівенса — Джонсона*
З боку опорно- рухової системи та сполучної тканини		Біль у спині		
Загальні розлади		Порушення ходи Втомлюваність		
Лабораторні та інструментальні дані		Збільшення маси тіла		
Травми, інтоксикації та ускладнення маніпуляцій		Падіння		

* Див. розділ «Особливості застосування».

Педіатрична популяція

Згідно з даними щодо 196 підлітків з парціальними нападами і первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами, які отримували перампанел у подвійно сліпих дослідженнях, загальний профіль безпеки у підлітків був подібним до профілю у дорослих, за винятком агресії, яка спостерігалася частіше у підлітків, ніж у дорослих.

Згідно з даними щодо 180 пацієнтів-дітей, які отримували перампанел у багатоцентровому відкритому дослідженні, загальний профіль безпеки у дітей був подібним до профілю безпеки у підлітків і дорослих, за винятком сонливості, дратівливості, агресії та збудження, які спостерігалися частіше у дітей порівняно з дорослими.

Найважливіші дані щодо дітей не свідчать про жодний клінічно значущий вплив перампанелу на параметри росту та розвитку, зокрема на масу тіла, зріст, функцію щитовидної залози, рівень інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1), когнітивні функції (за ABNAS), поведінку (оцінену за контрольним списком поведінки дитини [Child Behavior Checklist — CBCL]) і спритність (оцінену за допомогою тесту LGPT [Lafayette Grooved Pegboard Test — випробування за допомогою спеціальної перфорованої дошки]). Однак довготривалий вплив [більше 1 року] на навчання, інтелект, ріст, ендокринну функцію та статеве дозрівання у дітей залишається невідомим.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ПАТ «Київмедпрепарат»

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Дата останнього перегляду

08.07.2025