

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Fycompa® (Perampanel)

Indikation

Fycompa® ist zugelassen als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

Bewertung

Als Zusatztherapie in Dosierungen von 4–12 mg war Fycompa® (Perampanel) Placebo in 2 von 3 Zulassungsstudien hinsichtlich des primären Endpunktes „Ansprechrate“ signifikant überlegen. Die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen für eine Add-on-Therapie zugelassenen Antiepileptika ist nicht untersucht. Der vermutete Wirkmechanismus ist noch nicht umfassend bekannt. Die Bedeutung der Metabolite, mögliche Interaktionen, sowie die Sicherheit in spezifischen Populationen (z. B. mit psychischen Erkrankungen) sind bisher nicht vollständig geklärt.

Pharmakologie und klinische Studien

Der genaue Wirkmechanismus ist bisher nicht bekannt. Angenommen wird, dass Perampanel ein selektiver, nicht-kompetitiver Antagonist des AMPA¹-Rezeptors ist und Einfluss auf die kortikale, glutamaterge Transmission nimmt. In vitro hemmt Perampanel den AMPA-induzierten Anstieg des intrazellulären Kalziums.

Für die Zulassung wurden drei Multicenter-RCT² der Phase III vorgelegt, welche Perampanel als Zusatztherapie bei therapierefraktären fokalen Anfällen (+/- sekundäre Generalisation) prüften. Eingeschlossen wurden Patienten ≥ 12 Jahre, die unter stabiler antiepileptischer Therapie (1–3 AED³) eine definierte Anzahl Anfälle in der Prä-Randomisierungsphase (s. u.) hatten. Stabile Benzodiazepin-einnahme und Vagusnervstimulation waren erlaubt. Ausschlusskriterien waren u. a. Abhängigkeitserkrankung, bedrohliche körperliche Erkrankungen, progrediente ZNS-Erkrankungen sowie ein Status epilepticus im vorangegangenen Jahr.

An eine 6-wöchige Prä-Randomisierungsphase schloss sich eine 19-wöchige doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase (6 Wochen Titration, 13 Wochen Erhaltungstherapie), und eine 4-wöchige Follow-up-Phase an. Primärer Endpunkt für die Nicht-EU-Zulassung war die prozentuale Veränderung der medianen Anfallsfrequenz während 28 Tagen Erhaltungstherapie gegenüber Baseline. Primärer Endpunkt der EU-Zulassung war der Anteil Patienten mit mind. 50 %-iger Reduktion der Anfallsfrequenz (50 % Ansprechrate) während Erhaltungstherapie.

Studie E2007-304: Ansprechraten und Änderung Anfallsfrequenz; ITT-Population

	Placebo	Perampanel 8 mg	Perampanel 12 mg
	n = 121	n = 133	n = 134
Ansprechrate (%)	26,4	37,6	36,1
p-Wert ⁴	–	0,0760	0,0914
Anfallsfrequenz (%)	–21,0	–26,4	–34,5
p-Wert ⁴	–	0,0261	0,0184

Studie E2007-305: Ansprechraten und Änderung Anfallsfrequenz; ITT-Population

	Placebo	Perampanel 8 mg	Perampanel 12 mg
	n = 136	n = 129	n = 121
Ansprechrate (%)	14,7	33,3	33,9
p-Wert ⁴	–	0,0018	0,0006
Anfallsfrequenz (%)	–9,7	–30,5	–17,6
p-Wert ⁴	–	0,0008	0,0105

¹ Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure; ² Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie); ³ Antiepileptika; ⁴ Vergleich mit Placebo

	Placebo	Perampanel 2 mg	Perampanel 4 mg	Perampanel 8 mg
	n = 184	n = 180	n = 172	n = 169
Ansprechrates (%)	17,9	20,6	28,5	34,9
p-Wert ⁴	–	0,4863	0,0132	0,0003
Anfallsfrequenz (%)	–10,7	–13,6	–23,3	–30,8
p-Wert ⁴	–	0,4197	0,0026	<0,001

In Studie 304 zeigte Perampanel erst nach Ausschluss der zentral- und südamerikanischen Studienzentren (ca. 18 % der Studienpopulation) statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Ansprechrate. Die Untersuchung einer Reihe von möglichen Faktoren konnte dieses Ergebnis nicht hinreichend erklären.

Die 12-mg-Dosierung zeigte keine Überlegenheit gegenüber 8 mg, jedoch traten unter 12 mg häufiger UAW auf. Dies galt auch für Patienten, die gleichzeitig AED mit den Enzyminduktoren Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Phenytoin einnahmen, obwohl unter ihnen die Perampanel-Ansprechraten niedriger ausfielen als bei Patienten ohne die oben genannten Enzyminduktoren. Die vorhandenen Daten der klinischen Pharmakologie wurden vom CHMP kritisch kommentiert und mit der Zulassung die Auflage erteilt, zusätzliche Studien zur Metabolisierung (beteiligte Enzyme, aktive Metabolite etc.) und Elimination vorzulegen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Schwindel, Somnolenz.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Appetit erhöht oder vermindert, Gewichtszunahme, Aggressivität, Reizbarkeit, Angst, Verwirrtheit, Ataxie, Dysarthrie, Gleichgewichtsstörung, Diplopie, verschwommenes Sehen, Schwindel, Übelkeit, Rückenschmerzen, Gangstörung, Müdigkeit, Sturz.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

Die Halbwertszeit bei gesunden Probanden beträgt ca. 105 Stunden. CYP3A ist an der Metabolisierung von Perampanel beteiligt, der Metabolismus und die Elimination sind jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

Bei gleichzeitiger Anwendung

- mit CYP3A-induzierenden Antiepileptika ist die Clearance von Perampanel erhöht und seine Plasmakonzentration vermindert: unter Carbamazepin Abnahme des Perampanelspiegels um zwei Drittel, unter Oxcarbazepin und Phenytoin Abnahme um die Hälfte.
- vermindert Perampanel die Clearance von Oxcarbazepin und erhöht dessen Spiegel um ein Drittel.
- mit weiteren potenten CYP-Induktoren (wie Rifampicin, Hypericum) ist mit Abnahme der Perampanelspiegel zu rechnen.
- mit CYP3A4-Inhibitoren (wie Ketoconazol) ist mit Erhöhung der Perampanelspiegel zu rechnen.
- kann Perampanel die Wirksamkeit gestagenhaltiger Kontrazeptiva vermindern.
- mit Alkohol sind die Wirkungen von Perampanel auf Aufmerksamkeit und Vigilanz additiv oder supraadditiv.

Kontraindikationen:

Kontraindikationen gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

- Patienten sollten nach Anzeichen von suizidalen Gedanken oder Verhaltensweisen überwacht werden.
- Perampanel kann dosisabhängig Aggressionen bedingen. Daher sollte die Dosis titriert werden und bei anhaltender Aggressionssymptomatik eine Dosisreduktion und ggf. Therapiebeendigung erwogen werden.
- Vorsicht bei Patienten mit Suchtmittelmissbrauch in der Vorgeschichte. Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens von Missbrauchssymptomen überwacht werden.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Fycompa® (Perampanel)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wurde bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leicht eingeschränkte Nierenfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich. Mäßig oder stark eingeschränkte Nierenfunktion oder Hämodialysepatienten: Perampanel wird nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leicht oder mäßig eingeschränkte Leberfunktion: Beginn mit 2 mg ist möglich. Eine Auftitrierung um Dosisstufen von 2 mg sollte im Abstand von mindestens 2 Wochen in Abhängigkeit von Verträglichkeit und Wirksamkeit und auf höchstens 8 mg erfolgen. Stark eingeschränkte Leberfunktion: Anwendung wird nicht empfohlen.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen nur begrenzte Daten vor. Die Anwendung wird nicht empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Perampanel beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Dosierung und Kosten

Fycompa® (Perampanel)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ^{2,3}
Filmtabletten	1 x 8 mg	3737,43

Stand Lauertaxe: 15.11.2012

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³Kostenberechnung ohne Auftitrierungsphase; Anfangsdosis: 2 mg/d, Auftitrierung bis zur Erhaltungsdosis in 2-mg-Schritten (siehe Produktinformation), Erhaltungsdosis: 4–12 mg/d.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Fycompa®](#) vom 07.08.2012.