



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VINPERAM 4

Perampanel 4 mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần công thức của thuốc:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần dược chất:

Perampanel4 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, tinh bột ngô, low-substituted hydroxypropyl cellulose, povidon K30, magnesi stearat, hydroxypropyl methylcellulose E6, hydroxypropyl methyl cellulose E15, polyethylen glycol 6000, talc, titan dioxid, oxid sắt đỏ.

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim hình trụ, màu đỏ, thành và cạnh viên lành lặn.

3. Quy cách đóng gói:

Hộp 2 vỉ x 14 viên.

4. Chỉ định:

Vinperam được chỉ định:

- Điều trị hỗ trợ cơn động kinh khởi phát cục bộ có hoặc không có cơn động kinh toàn thể thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên bị bệnh động kinh.
- 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 động kinh toàn thể vô căn.

5. Liều dùng – cách dùng:

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Nên uống Vinperam 4 dưới dạng liều đơn trước khi đi ngủ. Có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Nên nuốt nguyên cả viên với một ly nước. Không nên nhai, nghiền nát



hoặc chia viên thuốc vì viên không có vạch bẻ, không thể chia chính xác. Để đảm bảo uống đủ liều, cần phải uống nguyên cả viên mà không nhai hoặc nghiền nát

Không có yêu cầu xử lý đặc biệt sau khi dùng thuốc.

Liều dùng:

Lưu ý: Vinperam 4 phù hợp khi được chỉ định liều dùng perampanel là bội số của 4 mg/lần (ví dụ 4 mg/lần, 8 mg/lần, 12 mg/lần,...). Khi được chỉ định liều dùng khác, cần nhắc sử dụng các thuốc chứa perampanel có hàm lượng phù hợp.

Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên

Cần chỉnh liều Vinperam 4 theo đáp ứng của từng bệnh nhân để tối ưu hóa sự cân bằng giữa hiệu quả và khả năng dung nạp.

Nên uống Vinperam 4 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 con động kinh khởi phát cục bộ.
- Liều khởi đầu được khuyến cáo là 2 mg perampanel, uống 1 lần/ngày. Có thể tăng liều dựa trên đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của bệnh nhân 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 – 8 mg/ngày (1-2 viên Vinperam 4)
- Tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh 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 thuốc*) 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 thuốc*) 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 con động kinh co cứng – co giật toàn thể tiên phát.
- Liều khởi đầu được khuyến cáo là 2 mg perampanel, uống 1 lần/ngày. Có thể tăng liều dựa trên đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của bệnh nhân 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 2 viên Vinperam 4 (8 mg/ngày). Tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh 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 dùng thuốc*). Bệnh nhân đang dùng các thuốc đồng thời mà không làm rút ngắn thời gian bán



thải của perampanel (*xem phần Tương tác thuốc*) 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 thuốc*) nên được chỉnh liều không thường xuyên hơn so với khoảng cách 1 tuần.

- Khi ngừng dùng Vinperam 4, nên giảm liều từ từ (*xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng 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 một 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 enzym chuyển hóa perampanel, 1 tuần đối với bệnh nhân dùng thuốc chống động kinh gây cảm ứng enzym chuyển hóa perampanel) (*xem phần Tương tác thuốc*), nên xem xét để bắt đầu lại điều trị ở mức liều cuối cùng.

- Nếu bệnh nhân đã ngừng dùng perampanel một thời gian liên tục hơn 5 chu kỳ bán thải, khuyến cáo nên tuân theo các khuyến nghị về liều dùng khởi đầu nêu ở trên.

Người cao tuổi (65 tuổi trở lên)

- Các nghiên cứu lâm sàng về perampanel 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 dùng thuốc*).

Bệnh nhân 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.

Bệnh nhân 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 của bệnh nhân. Đối với bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình, liều khởi đầu được khuyến cáo là 2 mg perampanel. Nên chỉnh liều ở mức 2 mg, không nhanh hơn mỗi 2 tuần dựa trên khả năng dung nạp và hiệu quả.

- Liều perampanel ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình không được vượt quá 8 mg

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

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.

6. Chống chỉ định:

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng 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. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết và các dữ liệu hiện 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 khuyến 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 ra 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, perampanel 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 perampanel (*xem phần Tương tác thuốc*).

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 Liều dùng – cách 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 thực 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 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 điều chỉnh liều. Tuy nhiên, ý nghĩ làm hại người khác, tấn công thể chất hoặc hành vi đe dọa 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 CYP3A 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 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 Liều dùng – cách 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 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.

Cảnh báo liên quan tá dược:

Lactose monohydrat: Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có khả năng mang thai và biện pháp tránh thai ở nam và nữ

- Không khuyến cáo dùng Vinperam 4 ở phụ nữ có khả năng có thai mà không sử dụng biện pháp tránh thai trừ khi thực sự cần thiết.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có 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 Vinperam 4 trong khi mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ 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 Vinperam 4, 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 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 ở chuột cống đực. Ảnh hưởng của perampanel trên khả năng sinh sản của người chưa được xác định.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

- Perampanel 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 dùng thuốc và Tương tác thuốc).

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác thuốc:

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

Thuốc tránh thai đường uống

- Ở những phụ nữ khỏe mạnh dùng perampanel liều 12 mg/ngày trong 21 ngày đồng thời với một thuốc tránh thai đường uống đã cho thấy làm giảm nồng độ của 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 perampanel liều 12 mg/ngày trong khi C_{max} giảm 18%. Do đó, nên xem xét khả năng giảm hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống có chứa progestafil đối với phụ nữ cần dùng perampanel liều 12 mg/ngày và nên sử dụng một biện pháp tránh thai đáng tin cậy

bổ sung (dùng cụ đặt trong tử cung (IUD), bao cao su) (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Tương tác giữa perampanel và các thuốc chống động kinh khác

- Khả năng tương tác giữa perampanel (liều lên đến 12 mg/lần x 1 lần/ngày) và các thuốc chống động kinh (AED) khác 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 perampanel	Ảnh hưởng của perampanel 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 lần	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 giả dược. Độ thanh thải toàn phần của perampanel tăng lên khi 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 perampanel với liều lên đến 12 mg/ngày trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược, perampanel 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 được đánh giá (12 mg/ngày).

- Trong một phân tích dược động học quần thể về bệnh động kinh, perampanel đã làm giảm nồng độ thanh thải của oxcarbazepin 26%. Oxcarbazepin được chuyển hóa nhanh chóng bởi enzym cytosolic reductase thành chất chuyển hóa có hoạt tính monohydroxycarbazepin. Ảnh hưởng của 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, perampanel (liều 6 mg/lần x 1 lần/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 cơ chất của CYP3A4 nhạy cảm khác) với liều perampanel cao hơn.

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

- Những thuốc gây cảm ứng mạnh cytochrom P450, như rifampicin và hypericum, được dự kiến sẽ làm giảm nồng độ của perampanel. Felbamate đã được chứng minh 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 trên dược động học của perampanel

- Ở những đối tượng khỏe mạnh, ketoconazol (liều 400 mg/lần x 1 lần/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, perampanel (liều 4 mg/lần x 1 lần/ngày trong 19 ngày) không ảnh hưởng đến C_{max} hoặc AUC của levodopa.



- 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 dụng 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 perampanel 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 thực hiện ở người lớn.

- Trong một phân tích dược động học quần thể ở 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 đối chứng.

Tương kỵ thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

11. Tác dụng không mong muốn (ADR):

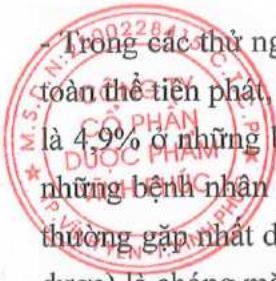
Tóm tắt hồ sơ về an toàn

- 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 được dùng trong 6 tháng và 703 bệnh nhân đã được dùng trong thời gian dài hạn 12 tháng.

- Trong các thử nghiệm có đối chứng và không có đối chứng ở bệnh nhân có cơn động kinh co cứng – co giật toàn thể tiên phát, 114 bệnh nhân đã dùng perampanel, trong đó 68 bệnh nhân đã được dùng trong 6 tháng và 36 bệnh nhân 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 là 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 giả dược) là chóng mặt.

Bảng tóm tắt tác dụng không mong muốn của thuốc

- 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 perampanel, 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 xảy ra ở $\geq 2\%$ bệnh nhân trong toàn bộ nhóm perampanel. 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 perampanel. 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. Tần suất xuất hiện được định nghĩa như sau: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$) và rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$).

- 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 này 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 dinh dưỡng		Giảm sự ngon miệng 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 ngôn ngữ Rối loạn thăng bằng	



		Dễ bị kích thích	
		Song thị	
		Nhìn mờ	
Rối loạn mắt		Chóng mặt	
Rối loạn tai và mê đạo		Buồn nôn	
Rối loạn tiêu hóa		Đau lưng	
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết		Rối loạn dáng đi	
Rối loạn toàn thân		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 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.

Báo cáo tác dụng không mong muốn:

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com

12. Quá liều và cách xử trí:

Quá liều

- Kinh nghiệm về quá liều perampanel ở người còn hạn chế. Trong một báo cáo về quá liều do cố ý có thể 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.

Xử trí

- Hiện không có thuốc giải 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 trạng thái 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.

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh, các thuốc chống động kinh khác.

Mã ATC: N03AX22



Cơ chế tác dụng

- Perampanel là chất đầu tiên trong nhóm 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 không cạnh tranh trên thụ thể AMPA đẩy ra, cho thấy perampanel là chất đối kháng không cạnh tranh thụ thể AMPA. *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 của tác dụng chống động kinh trên người của perampanel vẫn chưa rõ ràng hoàn toàn, còn cần được làm sáng tỏ thêm.

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 liều 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 động 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 ngưng 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 liều 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



bảng của thang đánh giá 5 điểm về trạng thái khí sắc.

- 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 đến liều dùng hoặc quan trọng trên lâm sàng trên thời gian QRS.

14. Đặc tính dược động học:

- Dược động học của perampanel đã được nghiên cứu ở các đối tượng người lớn khỏe mạnh (tuổi từ 18 – 79), người lớn và thanh 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 cùng với thức ăn, nồng độ trong huyết tương giảm và chậm 1 giờ so với khi dùng thuốc lúc 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

- Perampanel được chuyển hóa mạnh thông 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 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 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 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

Bệnh nhân suy gan

- Dược động học của perampanel sau khi dùng liều duy nhất perampanel 1 mg đã được đánh giá ở 12 bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình (Child-Pugh 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 với 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.

Bệnh nhân 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 co cứng – co giật toàn thể tiên phát dùng perampanel lên đến 8 mg/ngày trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược, độ thanh thải perampanel không bị ảnh hưởng bởi độ thanh thải creatinin ban đầu.

Giới tính

- Trong 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 giả dược, độ thanh thải perampanel ở nữ giới là 18% (0,54 l/giờ) thấp hơn so với nam giới (0,66 l/giờ).

Người cao tuổi (từ 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 tác đến độ thanh thải của perampanel. Không cần xem xét điều chỉnh liều ở người cao tuổi (xem phần Liều dùng – cách dùng).

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 với 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 μ 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 cảm ứng yếu CYP2B6 (30 μ mol/l) và CYP3A4/5 (≥ 3 μ mol/l) trong số các enzym CYP và UGT chính của gan trong tế bào gan người nuôi cấy.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VĨNH PHÚC

Trụ sở: Số nhà 789, đường Đình Ấm, P. Khai Quang, TP. Vĩnh Yên, Tỉnh Vĩnh Phúc,
Việt Nam

ĐT: 02113861233

Fax: 02113862774

Địa chỉ sản xuất: Thôn Mậu Thông, P. Khai Quang, TP. Vĩnh Yên, Tỉnh Vĩnh Phúc, Việt Nam