



癲控達0.5毫克/毫升口服懸液劑

Fycompa 0.5 mg/mL Oral Suspension

衛部藥輸字 第 027888 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-04-18

特殊警語：嚴重精神及行為反應

- 在服用Fycompa[®]的病人中，曾通報有嚴重或危及生命的精神和行為不良反應，包含攻擊性、敵意、不安、易怒和傷人意念(請參閱5.1節)。
- 這些反應發生於先前有或沒有精神病史、攻擊行為，或併用會造成攻擊性、敵意藥物的病人(請參閱5.1節)。
- 在服用Fycompa[®]時或停藥後，若觀察到病人情緒、行為或個性上非典型的反應或改變，建議病人及照顧者應立即聯繫醫師(請參閱5.1節)。
- 在調升劑量或使用高劑量的期間，應密切監測病人(請參閱5.1節)。
- 若上述症狀發生，應調降Fycompa[®]劑量。若症狀嚴重或惡化者，應立即停止用藥(請參閱5.1節)。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每毫升口服懸液劑含有0.5毫克perampanel。

每瓶共340毫升含有170毫克perampanel。

1.2 賦形劑

已知作用的賦形劑：

每毫升口服懸液劑含有175毫克山梨醇(Sorbitol)。

完整賦形劑清單：

Sorbitol (E420) liquid (crystallising)

Microcrystalline cellulose (E460)

Carmellose sodium (E466)

Poloxamer 188

Simethicone emulsion 30%, containing purified water, silicone oil, polysorbate 65, methylcellulose, silica gel, macrogol stearate, sorbic acid, benzoic acid and sulfuric acid

Citric acid, anhydrous (E330)

Sodium benzoate (E211)

Purified water

1.3 劑型

口服懸液劑

1.4 藥品外觀

白色至米白色懸浮液

2 適應症

適用於4歲以上病人局部癲癇發作併有或未併有續發型全身發作之治療。

適用於7歲以上病人原發型全身性強直陣攣癲癇發作併有原發性全身發作之輔助治療。

3 用法及用量

3.1 用法用量

Fycompa®須依病人個別反應進行劑量調整，以取得療效與耐受性之最佳平衡。

Perampanel懸液劑應每日就寢前口服一次。

可單獨服用或與食物一起服用，但最好持續維持相同的服藥條件。錠劑與懸液劑之間的轉換應謹慎進行(請參閱11節)。

醫師應依照體重及劑量處方合適的劑型與單位含量。

局部癲癇發作

單一藥物治療或輔助治療

Perampanel於劑量4 mg/day至12 mg/day顯示可有效治療癲癇局部發作。

以下表格簡述成人、青少年與4歲以上兒童的用法用量建議。表格下方提供更多詳細資訊。

| | 成人/青少年 (12歲以上) | 兒童 (4 – 11歲) ; 體重 : | | |
|----------------|--|--|--|--|
| | | ≥ 30 kg | 20 - < 30 kg | < 20 kg |
| 建議的起始劑量 | 2 mg/day (4 mL/day) | 2 mg/day (4 mL/day) | 1 mg/day (2 mL/day) | 1 mg/day (2 mL/day) |
| 劑量調整 (增量方式) | 2 mg/day (4 mL/day) (不超過每周間隔之 頻率) | 2 mg/day (4 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) | 1 mg/day (2 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) | 1 mg/day (2 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) |
| 建議的維持劑量 | 4 – 8 mg/day (8-16 mL/day) | 4 – 8 mg/day (8-16 mL/day) | 4 – 6 mg/day (8-12 mL/day) | 2 – 4 mg/day (4-8 mL/day) |
| 劑量調整 (增量方式) | 2 mg/day (4 mL/day) (不超過每周間隔之 頻率) | 2 mg/day (4 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) | 1 mg/day (2 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) | 0.5 mg/day (1 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) |
| 建議的最大劑量 | 12 mg/day (24 mL/day) | 12 mg/day (24 mL/day) | 8 mg/day (16 mL/day) | 6 mg/day (12 mL/day) |

成人及≥ 12歲的青少年

Fycompa®治療起始劑量為2 mg/day (4 mL/day)。劑量可根據臨床反應和耐受性每次增加2 mg (4 mL)(依據以下所述之半衰期考量以每1週或每2週為頻率)，調高至維持劑量4 mg/day (8 mL/day)至8 mg/day (16 mL/day)。根據劑量於8 mg/day (16 mL/day)之個別臨床反應和耐受性，劑量可藉由每次增加2 mg/day (4 mL/day)調高至12 mg/day (24 mL/day)。病人併服不會縮短perampanel半衰期之藥物(請參閱7節)，劑量調整之頻率須間隔2週以上。病人併服會縮短perampanel半衰期之藥物(請參閱7節)，劑量調整之頻率須間隔1週以上。

體重 ≥ 30 kg 之兒童(4-11歲)

Fycompa[®] 治療起始劑量為 2 mg/day (4 mL/day)。劑量可根據臨床反應和耐受性每次增加 2 mg (4 mL/day) (依據以下所述之半衰期考量以每 1 週或每 2 週為頻率)，調高至維持劑量 4 mg/day (8 mL/day) 至 8 mg/day (16 mL/day)。根據劑量於 8 mg/day (16 mL/day) 之個別臨床反應和耐受性，劑量可藉由每次增加 2 mg/day (4 mL/day) 調高至 12 mg/day (24 mL/day)。病人併服不會縮短 perampanel 半衰期之藥物(請參閱 7 節)，劑量調整之頻率須間隔 2 週以上。病人併服會縮短 perampanel 半衰期之藥物(請參閱 7 節)，劑量調整之頻率須間隔 1 週以上。

體重 20 kg 至 < 30 kg 之兒童(4-11歲)

Fycompa[®] 治療起始劑量為 1 mg/day (2 mL/day)。劑量可根據臨床反應和耐受性每次增加 1 mg (2 mL/day) (依據以下所述之半衰期考量以每 1 週或每 2 週為頻率)，調高至維持劑量 4 mg/day (8 mL/day) 至 6 mg/day (12 mL/day)。根據劑量於 6 mg/day (12 mL/day) 之個別臨床反應和耐受性，劑量可藉由每次增加 1 mg/day (2 mL/day) 調高至 8 mg/day (16 mL/day)。病人併服不會縮短 perampanel 半衰期之藥物(請參閱 7 節)，劑量調整之頻率須間隔 2 週以上。病人併服會縮短 perampanel 半衰期之藥物(請參閱 7 節)，劑量調整之頻率須間隔 1 週以上。

體重 < 20 kg 之兒童(4-11歲)

Fycompa[®] 治療起始劑量為 1 mg/day (2 mL/day)。劑量可根據臨床反應和耐受性每次增加 1 mg (2 mL/day) (依據以下所述之半衰期考量以每 1 週或每 2 週為頻率)，調高至維持劑量 2 mg/day (4 mL/day) 至 4 mg/day (8 mL/day)。根據劑量於 4 mg/day (8 mL/day) 之個別臨床反應和耐受性，劑量可藉由每次增加 0.5 mg/day (1 mL/day) 調高至 6 mg/day (12 mL/day)。病人併服不會縮短 perampanel 半衰期之藥物(請參閱 7 節)，劑量調整之頻率須間隔 2 週以上。病人併服會縮短 perampanel 半衰期之藥物(請參閱 7 節)，劑量調整之頻率須間隔 1 週以上。

原發型全身性強直陣攣癲癇發作(Primary Generalised Tonic-Clonic Seizures)

輔助治療

Perampanel 於劑量高達 8 mg/day 時顯示可有效治療原發型全身性強直陣攣癲癇發作。

以下表格簡述成人、青少年與 7 歲以上兒童的用法用量建議。表格下方提供更多詳細資訊。

| | 成人/青少年 (12歲以上) | 兒童 (7 – 11歲)；體重： | | |
|----------------|--|--|--|--|
| | | ≥ 30 kg | 20 - < 30 kg | < 20 kg |
| 建議的起始劑量 | 2 mg/day (4 mL/day) | 2 mg/day (4 mL/day) | 1 mg/day (2 mL/day) | 1 mg/day (2 mL/day) |
| 劑量調整 (增量方式) | 2 mg/day (4 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) | 2 mg/day (4 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) | 1 mg/day (2 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) | 1 mg/day (2 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) |
| 建議的維持劑量 | 達 8 mg/day (達 16 mL/day) | 4 – 8 mg/day (8-16 mL/day) | 4 – 6 mg/day (8-12 mL/day) | 2 – 4 mg/day (4-8 mL/day) |
| 劑量調整 (增量方式) | 2 mg/day (4 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) | 2 mg/day (4 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) | 1 mg/day (2 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) | 0.5 mg/day (1 mL/day) (不超過每周間隔 之頻率) |

| | | | | |
|---------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 建議的最大劑量 | 12 mg/day (24 mL/day) | 12 mg/day (24 mL/day) | 8 mg/day (16 mL/day) | 6 mg/day (12 mL/day) |
|---------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|

成人及≥ 12歲的青少年

Fycompa®治療起始劑量為2 mg/day (4 mL/day)。劑量可根據臨床反應和耐受性每次增加2 mg (4 mL/day)(依據以下所述之半衰期考量以每1週或每2週為頻率)，調高至維持劑量8 mg/day (16 mL/day)。根據劑量於8 mg/day (16 mL/day)之個別臨床反應和耐受性，劑量可調高至12 mg/day (24 mL/day)(部分病人於此劑量有效，請參閱5.1節)。病人併服不會縮短perampanel半衰期之藥物(請參閱7節)，劑量調整之頻率須間隔2週以上。病人併服會縮短perampanel半衰期之藥物(請參閱7節)，劑量調整之頻率須間隔1週以上。

體重≥ 30 kg之兒童(7-11歲)

Fycompa®治療起始劑量為2 mg/day (4 mL/day)。劑量可根據臨床反應和耐受性每次增加2 mg (4 mL/day) (依據以下所述之半衰期考量以每1週或每2週為頻率)，調高至維持劑量4 mg/day (8 mL/day)至8 mg/day (16 mL/day)。根據劑量於8 mg/day (16 mL/day)之個別臨床反應和耐受性，劑量可藉由每次增加2 mg/day (4 mL/day)調高至12 mg/day (24 mL/day)。病人併服不會縮短perampanel半衰期之藥物(請參閱7節)，劑量調整之頻率須間隔2週以上。病人併服會縮短perampanel半衰期之藥物(請參閱7節)，劑量調整之頻率須間隔1週以上。

體重20 kg至 <30 kg之兒童(7-11歲)

Fycompa®治療起始劑量為1 mg/day (2 mL/day)。劑量可根據臨床反應和耐受性每次增加1 mg (2 mL/day) (依據以下所述之半衰期考量以每1週或每2週為頻率)，調高至維持劑量4 mg/day (8 mL/day)至6 mg/day (12 mL/day)。根據劑量於6 mg/day (12 mL/day)之個別臨床反應和耐受性，劑量可藉由每次增加1 mg/day (2 mL/day)調高至8 mg/day (16 mL/day)。病人併服不會縮短perampanel半衰期之藥物(請參閱7節)，劑量調整之頻率須間隔2週以上。病人併服會縮短perampanel半衰期之藥物(請參閱7節)，劑量調整之頻率須間隔1週以上。

體重< 20 kg之兒童(7-11歲)

Fycompa®治療起始劑量為1 mg/day (2 mL/day)。劑量可根據臨床反應和耐受性每次增加1 mg (2 mL/day) (依據以下所述之半衰期考量以每1週或每2週為頻率)，調高至維持劑量2 mg/day (4 mL/day)至4 mg/day (8 mL/day)。根據劑量於4 mg/day (8 mL/day)之個別臨床反應和耐受性，劑量可藉由每次增加0.5 mg/day (1 mL/day)調高至6 mg/day (12 mL/day)。病人併服不會縮短perampanel半衰期之藥物(請參閱7節)，劑量調整之頻率須間隔2週以上。病人併服會縮短perampanel半衰期之藥物(請參閱7節)，劑量調整之頻率須間隔1週以上。

Fycompa®與中效或強效之CYP3A酵素誘導藥物併用時(包括某些抗癲癇藥物(AEDs))，建議需調整劑量(請參閱7節)。

停藥

建議以漸進方式停藥進而降低癲癇復發之可能。然而，由於本品半衰期長且血漿濃度隨之緩慢下降，有絕對必要時perampanel可突然停藥。

忘記服藥

單次忘記服藥：因perampanel半衰期長，病人應等待並依原定服藥時間投予下一次劑量。

若超過一次忘記服藥，且持續期間小於5個半衰期(病人未服用perampanel代謝誘導之抗癲癇藥物(AED)為3週，病人服用perampanel代謝誘導之AED為1週(請參閱7節))，應考慮從最近一次服用之劑量重新開始治療。

若病人停用perampanel持續期間超過5個半衰期，建議依照上述起始劑量之說明。

用法

Fycompa®為口服使用。

製備：產品紙盒內提供的壓入式藥瓶轉接器(adapter)應在使用前穩固地插入藥瓶頸部，並在使用期間留置於此。應將口服餵藥器插入壓入式藥瓶轉接器中，從倒置的藥瓶中取出所需劑量。每次使用後應蓋回瓶蓋。當壓入式藥瓶轉接器置放於正確位置，瓶蓋應可完全密合(請參閱15節)。

3.3 特殊族群用法用量

老年人(65歲及以上)

Fycompa®之癲癇臨床試驗中，未納入足夠之65歲及以上病人人數，不足以判定其反應是否與年輕病人有所差異。以905位接受perampanel治療之老年人病人進行安全性資料分析(非以癲癇為適應症執行之雙盲試驗)，顯示其安全性未有與年齡相關之差異。加上perampanel之暴露量未有與年齡相關之差異，其結果顯示老年人毋須調整劑量。老年人使用perampanel應謹慎並考量服用多種藥物之病人其藥物交互作用之可能性(請參閱5.1節)。

腎功能不全

輕度腎功能不全病人毋須調整劑量。不建議中度至重度腎功能不全或正在接受血液透析之病人使用。

肝功能不全

輕度及中度肝功能不全病人應根據臨床反應及耐受性調高劑量。輕度及中度肝功能不全病人之起始劑量為2 mg (4 mL)。根據病人之耐受性及療效以2 mg (4 mL)調高劑量且間隔不可少於2週。

輕度肝功能不全病人之perampanel投予劑量不可超過6 mg。

中度肝功能不全病人之perampanel投予劑量不可超過4 mg。

不建議重度肝功能不全病人使用。

小兒族群

小於4歲之局部癲癇發作兒童病人及小於7歲之原發型全身性強直陣攣癲癇發作兒童病人使用perampanel之安全性與療效尚未確立。

4 禁忌

對主成分或列於1.2節之任何賦形劑過敏者。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

嚴重精神及行為反應

在局部癲癇之對照臨床試驗，接受8 mg和12 mg的perampanel錠劑的病人分別有12%和20%出現有敵意及攻擊性之副作用，相對於對照組為6%。此反應和劑量相關，多出現於用藥後之前6週，但也有在37週後才觀察到。與安慰劑組病人相比，perampanel治療組病人出現因嚴重敵意及攻擊性之副作用而導致劑量減低、中斷治療及停藥較為常見。

在安慰劑對照之局部癲癇臨床試驗，使用perampanel的病人比對照組有較高比例出現神經精神事件，包括不安、易怒、攻擊性和焦慮，出現在≥2%的perampanel病人，約為使用安慰劑的病人的兩倍。其他在perampanel組比對照組常見之症狀有好鬥、情緒不穩、激動和攻擊行為。部分嚴重之事件可能會危及生命。在對照及開放性臨床試驗中(包括使用於非癲癇病人)，4,368位接受perampanel治療之病人中，有0.1%的病人出現傷人意念。傷人意念及風險也曾在上市後被報導過。

在局部癲癇之臨床試驗中，這些事件發生於之前有或沒有精神病史、攻擊行為或併用會造成攻擊性藥物的病人。部分病人原有之精神狀況會惡化。精神狀態不穩之病人已被排除在臨床試驗之外

Perampanel若和酒精併用會顯著惡化情緒並提升怒意，故使用perampanel之病人應避免飲酒。

在原發型全身性強直陣攣癲癇發作之臨床試驗也觀察到類似之嚴重精神及行為事件。

在接受perampanel的健康受試者也觀察到精神事件，包括多疑(paranoid)、欣快、激動、易怒、精神狀態改變和定向感異常(disorientation)/困惑(confusional state)。

在非癲癇之臨床試驗，接受perampanel的病人比安慰劑組較常出現精神事件，包括定向感異常、妄想和多疑。

應告知病人及其照顧者和家屬perampanel有可能增加精神事件的風險。在用藥期間(直到接受最後一劑之一個月後)應觀察病人，尤其是剛開始使用的前幾週、使用高劑量或調升劑量的期間。若上述症狀發生，應減低perampanel劑量。若症狀持續嚴重者，應終止用藥並進行精神評估。

自殺意念

接受抗癲癇藥物治療數種適應症的病人曾經有自殺意念與行為之報告。抗癲癇藥物的隨機分配、安慰劑對照試驗之統合分析(meta-analysis)，也顯示自殺意念與行為之風險小幅增加。此風險機轉不明且現有資料無法排除perampanel增加風險的可能性。

因此應監測病人(兒童、青少年及成人)有無自殺意念或行為之徵兆，並考慮給予適當治療。應告知病人及其照顧者萬一出現自殺意念或行為之徵兆應就醫。

嚴重皮膚副作用(SCARs)

嚴重皮膚副作用(SCARs)包括有藥物反應伴隨嗜伊紅性白血球增高與全身症狀(DRESS)和史蒂芬強生症候群(Stevens Johnson Syndrome, SJS)已被通報與perampanel治療有關，可能會危及生命或致命(發生率未知；請參閱8.2節)。

開立處方時，應告知病人皮膚反應的徵兆和症狀並密切監測之。DRESS的症狀通常包括但不僅限於發熱、涉及其他器官系統相關的皮疹、淋巴結病變、肝功能檢查異常和嗜伊紅性白血球增高。重要的是需注意即使沒有明顯的皮疹症狀，也可能出現過敏反應的早期表徵，例如發燒或淋巴結腫大。

SJS的症狀通常包括但不僅限於皮膚脫落(表皮壞死/水泡)範圍<10%、紅斑性皮膚(融合的)、快速惡化、產生疼痛非典型的靶心狀病灶和/或廣泛分布的紫斑(purpuric macules)或大片紅斑(融合的)、2處以上的黏膜水泡/糜爛(bullous/erosive involvement)。

如果出現提示這些反應的徵兆和症狀，應立即停用perampanel並考慮替代治療(若適用)。

若病人使用perampanel已產生如SJS或DRESS等嚴重的反應，在任何時間不可再重新開始以perampanel治療。

失神性和肌陣攣發作

失神性和肌陣攣發作是IGE病人中經常發生的兩種常見的全身性癲癇發作類型。已知其他AED會誘發或加重這些癲癇發作類型。肌陣攣發作和失神性發作的病人服用Fycompa[®]期間應進行監測。

神經系統異常

Perampanel可能引起頭暈和嗜睡，因此可能影響駕駛或操作機器之能力(請參閱5.3節)。

賀爾蒙避孕藥

Fycompa[®]於劑量12 mg/day可能降低含黃體素(progestative-containing)之賀爾蒙避孕藥的效果；此種情況下，服用Fycompa[®]時建議投予其它非賀爾蒙製劑之避孕藥(請參閱7及6.3節)。

跌倒

似乎有增加跌倒發生之風險，尤其是老年人；其原因未明。

成癮之可能性

有物質成癮病史之病人應謹慎投予且監測其perampanel成癮症狀。

併服CYP3A誘導性抗癲癇藥物

相較於病人併服非酵素誘導性抗癲癇藥物之反應率，當病人併服CYP3A酵素誘導性抗癲癇藥物(carbamazepine, phenytoin, oxcarbazepine)時，加入perampanel於固定劑量之反應率較低。併服酵素誘導性抗癲癇藥物時，當病人由併服非酵素誘導性抗癲癇藥物轉為酵素誘導性抗癲癇藥物時，應監測病人反應，反之亦然。根據個別臨床反應及耐受性，劑量可逐次增加或減少2 mg(請參閱3.1節)。

併服其它(非抗癲癇)cytochrome P450誘導性或抑制性藥物

加入或移除cytochrome P450誘導劑或抑制劑時，因perampanel血漿濃度會減少或增加，應密切監測病人之耐受性及臨床反應；perampanel劑量可能須隨之調整。

肝毒性

已通報有使用perampanel併用其他抗癲癇藥物發生肝毒性的案例(主要為肝臟酵素增加)。若觀察到肝臟酵素上升的情形，應考量監測肝功能。

賦形劑

果糖不耐受症

Fycompa[®]口服懸液劑含有山梨醇(E420)，每毫升口服懸液劑含有175毫克山梨醇(Sorbitol)。有遺傳性果糖不耐症(HFI)的病人不可服用本品。

Fycompa[®]口服懸液劑與其他含山梨醇的抗癲癇藥物併用時應小心，因為併服超過1克的山梨醇可能會影響某些藥物的吸收。

苯甲酸(Benzoic acid) (E210)和苯甲酸钠(Sodium Benzoate) (E211)

Fycompa[®]口服懸液劑含有苯甲酸 (E210)和苯甲酸钠(E211)，每毫升口服懸液劑含有<0.005 mg苯甲酸與1.1 mg苯甲酸钠。

苯甲酸和苯甲酸钠會從白蛋白中置換出膽紅素。從白蛋白中置換後造成膽紅素血症的增加可能會增加新生兒黃疸而可能會發展為核黃疸(kernicterus)。

5.3 操作機械能力

Fycompa[®]對駕駛與操作機器有中度影響。Perampanel可能引起頭暈和嗜睡，因此可能影響駕駛或操作機器之能力，應告知病人在了解perampanel是否會影響其從事下列事務之能力前，不要駕駛、操作複雜機器或從事其它危險性活動(請參閱5.1和7節)。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕婦女使用perampanel之資料有限(懷孕案例少於300例)。於兔子之動物試驗未顯示致畸性，但於大鼠可觀察到胚胎的腸道憩室增加，於大鼠母體毒性劑量時可觀察到胚胎毒性(請參閱10.3節)。不建議懷孕婦女使用Fycompa[®]。

6.2 哺乳

於授乳大鼠之試驗顯示perampanel及/或其代謝物會分泌至乳汁中(細節請參閱10.3節)。Perampanel是否會分泌於人類乳汁中尚未知悉。無法排除對新生兒/嬰兒之風險。須評估授乳對小孩之益處和治療對婦女之益處後，決定是否停止授乳或停止/放棄Fycompa[®]治療。

6.3 有生育能力的女性與男性

有生育能力的女性與男性、女性之避孕

不建議未避孕且有生育能力之婦女使用Fycompa[®]，除非有明確需要。Fycompa[®]可能降低含黃體素之賀爾蒙避孕藥的效果，因此建議額外採取非賀爾蒙類的避孕方式(請參閱5.1及7節)。

生育力

以大鼠為對象之生育力試驗中，對雌鼠投予高劑量(30 mg/kg)可觀察到延長且不規則之動情週期(oestrous cycles)；然而這些改變不影響生育力及早期胚胎發展。對雄性之生育力無影響(請參閱10.3節)。Perampanel對人類生育力之影響尚未確立。

7 交互作用

藥物交互作用與其它形式的交互作用

Fycompa®非cytochrome P450或UGT酵素之強效誘導劑或抑制劑(請參閱11節)。

賀爾蒙避孕藥

給予健康女性12 mg(非4 mg/day或8 mg/day)併服複方口服避孕藥21天，Fycompa®會使levonorgestrel的暴露量降低(平均C_{max}和AUC值各降低40%)。Fycompa® 12 mg不會影響ethinylestradiol之AUC，但C_{max}會降低18%。因此，若女性須以Fycompa® 12 mg/day治療，應考量可能降低含黃體素之賀爾蒙避孕藥的效果並採取其它可靠方式(子宮內避孕器(IUD)、衛生套)(請參閱5.1節)。

Fycompa®與其它抗癲癇藥物之交互作用

Fycompa®與其它抗癲癇藥物(AEDs)之可能交互作用經臨床試驗評估。在一個群體藥動學分析(population PK analysis)中，綜合3個以局部癲癇發作之青少年及成人病人為對象的第三期試驗，評估Fycompa®(最高達每日一次12 mg)對其他AEDs藥動的影響。在另一個群體藥動學分析(population PK analysis)中，綜合以健康受試者為對象的20個第一期試驗(Fycompa®最高達36 mg)及以局部癲癇發作或原發型全身性強直陣攣癲癇發作之兒童、青少年及成人病人為對象的1個第二期試驗與6個第三期試驗(Fycompa®最高達每日一次16 mg)，評估併用AEDs對perampanel清除率的影響。這些交互作用對平均穩定狀態濃度之影響列於下表。

| 併服之AED | AED對Fycompa®濃度之影響 | Fycompa®對AED濃度之影響 |
|---------------|-------------------|---------------------|
| Carbamazepine | 降低3倍 | 降低<10% |
| Clobazam | 無影響 | 降低<10% |
| Clonazepam | 無影響 | 無影響 |
| Lamotrigine | 無影響 | 降低<10% |
| Levetiracetam | 無影響 | 無影響 |
| Oxcarbazepine | 降低2倍 | 增加35% ¹⁾ |
| Phenobarbital | 降低20% | 無影響 |
| Phenytoin | 降低2倍 | 無影響 |
| Topiramate | 降低20% | 無影響 |
| Valproic Acid | 無影響 | 降低<10% |
| Zonisamide | 無影響 | 無影響 |

1)未評估活性代謝物monohydroxycarbamazepine。

根據局部癲癇發作病人及原發型全身性強直陣攣癲癇發作病人之群體藥動學分析結果，併用下列已知為代謝酵素誘導劑之藥物時，會使Fycompa[®]之總清除率增加：carbamazepine (3倍)、及phenytoin或oxcarbazepine (2倍) (請參閱11節)。加入或停用這些抗癲癇藥物於病人之療程時應考量並處理其影響。Clonazepam、levetiracetam、phenobarbital、topiramate、zonisamide、clobazam、lamotrigine和valproic acid對Fycompa[®]的清除率無臨床相關處置之影響。

局部癲癇發作病人的群體藥動學分析中，評估於perampanel最高劑量(12 mg/day)時，Fycompa[®]對clonazepam、levetiracetam、phenobarbital、phenytoin、topiramate、zonisamide、carbamazepine、clobazam、lamotrigine和valproic acid的清除率無臨床相關處置之影響。

Perampanel會使oxcarbazepine的清除率降低26%。Oxcarbazepine會被細胞質還原酶快速代謝為活性代謝物monohydroxycarbazepine。Perampanel對monohydroxycarbazepine濃度之影響尚未知悉。

不論是否有其它AEDs，皆可給予perampanel至臨床療效劑量。

Perampanel對CYP3A受質之影響

給予健康受試者Fycompa[®](每日一次6 mg，持續20天)會使midazolam的AUC降低13%。不排除較高劑量之Fycompa[®]會使midazolam(或其它敏感性CYP3A受質)之暴露量更大幅降低。

Cytochrome P450誘導劑對perampanel藥動學之影響

Cytochrome P450強效誘導劑如rifampicin及金絲桃(hypericum)會使perampanel濃度降低，尚未排除在其存在下活性代謝物的血漿濃度更高的可能性。

已知felbamate會降低某些藥物之濃度，因此也可能會使perampanel濃度降低。

Cytochrome P450抑制劑對perampanel藥動學之影響

於健康受試者中，CYP3A抑制劑ketoconazole(每日一次400 mg，持續10天)會使perampanel的AUC增加20%且延長perampanel的半衰期15%(67.8小時 vs. 58.4小時)。當perampanel併服半衰期較ketoconazole長之CYP3A抑制劑，或是以抑制劑治療之時間較長時，不排除有更顯著影響。

Levodopa

於健康受試者中，Fycompa[®](每日一次4毫克，持續19天)對levodopa之C_{max}及AUC無影響。

酒精

一項以健康受試者為對象之藥效學交互作用試驗顯示，perampanel對於牽涉警覺性和警戒性之事務如駕駛能力之影響，會使酒精本身之作用加乘或超加乘(supra-additives)。以Mood State 5-point評量表評估，多劑量給予perampanel 12 mg/day會增加發怒、混淆和憂鬱之程度(請參閱10.2節)。當Fycompa[®]併用其它中樞神經系統(CNS)鎮靜劑時，也可能見到這些影響。

小兒族群

交互作用試驗僅以成人為對象執行。

於群體藥動學分析中，12歲以上青少年和4-11歲孩童，併用CYP450 3A酵素誘導劑之抗癲癇藥物(carbamazepine, oxcarbazepine or phenytoin)，所造成之藥物交互作用對於本品藥動的影響程度，相較於成人族群之藥物交互作用對於本品藥動的影響程度未有顯著差異。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概要

以局部癲癇發作病人為對象之所有對照性及非對照性試驗中，已有1,639位病人使用perampanel，其中1,147人已治療6個月，703人治療逾12個月。

以原發型全身性強直陣攣癲癇發作病人為對象進行對照性與非對照性試驗，114位接受

perampanel治療的病人中，68位治療6個月，而36位治療超過12個月。

不良反應導致停藥:

於局部癲癇發作之對照性第三期臨床試驗中，隨機分配至投予perampanel建議劑量4 mg、8 mg和12 mg/day之病人，因不良事件停藥的比率分別為1.7% (3/172)、4.2% (18/431)和13.7% (35/255)，隨機分配至投予安慰劑之病人則為1.4% (6/442)。最常導致停藥之不良反應(於全體perampanel治療組之發生率 \geq 1%，且高於安慰劑組)為頭暈和嗜睡。

於原發型全身性強直陣攣癲癇發作之對照性第三期臨床試驗中，隨機分配至使用perampanel 8 mg者因不良反應而停藥的比率為4.9% (4/81)，而隨機分配至使用安慰劑者則為1.2% (1/82)。最常導致停藥之不良反應(於perampanel治療組之發生率 \geq 2%，且高於安慰劑組)為頭暈。

8.2 臨床試驗經驗

不良反應列表

下列表格中，不良反應是根據Fycompa[®]所有臨床試驗之安全性資料庫審核，並依照系統器官分類與頻率列出。

不良反應分類：很常見(\geq 1/10)，常見(\geq 1/100至 $<$ 1/10)，少見(\geq 1/1,000至 $<$ 1/100)，未知(無法從現有的數據預估)。

在各發生率分組中，不良反應依嚴重性遞減之順序呈現。

| 系統器官分類 | 很常見 | 常見 | 少見 | 未知 |
|-----------|----------|---|--------------------|-----------------|
| 感染 | | 泌尿道感染 [†] | | |
| 代謝及營養方面異常 | | 食慾減退 食慾增加 | | |
| 精神方面異常 | | 攻擊行為 發怒 焦慮 混淆狀態 | 自殺意念 自殺意圖 幻覺 | |
| 神經系統異常 | 頭暈 嗜睡 | 運動失調 構音困難 (Dysarthria) 平衡障礙 易怒 | | |
| 眼睛視力方面異常 | | 複視 視覺模糊 | | |
| 耳朵及內耳方面異常 | | 眩暈 | | |
| 胃腸消化系統異常 | | 噁心 腹痛 [†] | | |
| 皮膚與皮下組織異常 | | | | 藥物反應伴隨嗜伊紅性白血球增高 |

| | | | | |
|-------------------|--|------------|--|---------------------------------|
| | | | | 與全身症狀(DRESS)* 史蒂芬強生症候群(SJS)* |
| 骨骼肌肉和結締組織異常 | | 背痛 | | |
| 全身性障礙 | | 步態異常 倦怠 | | |
| 臨床檢查 | | 體重增加 | | |
| 損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症 | | 跌倒 | | |

*請參閱5.1節

†曾發生在安慰劑對照試驗中服用perampanel的原發型全身性強直陣攣癲癇發作病人

小兒族群

根據165位青少年之臨床試驗資料庫，預期青少年之不良反應發生率、種類及嚴重程度與成人相同。

在一個多中心、開放性的臨床試驗中，根據180位暴露於perampanel小兒病人的臨床試驗資料庫，兒童的總體安全性與青少年和成人相似，但相較於青少年和成人之相關試驗，在小兒之相關試驗中，觀察到嗜睡、易怒、攻擊性和激動之發生頻率較高。

在兒童現有的數據中並未顯示perampanel對生長和發育參數有臨床上顯著的影響，包括體重、身高、甲狀腺功能、類胰島素生長因子-1(IGF-1)水平、認知(以Aldenkamp-Baker神經心理學評估表[ABNAS]評估)、行為(以孩童行為檢核表[CBCCL]評估)和靈活度(以Lafayette Grooved Pegboard Test [LGPT]評估)。然而，對兒童的學習、智力、生長、內分泌功能和青春期的長期影響(大於1年)仍然未知。

8.3 上市後經驗

下列不良反應在perampanel上市後被發現。因為這些不良反應是屬於未知人數之群體的自願性通報，無法確切評估其發生率或與藥物的因果關係。

皮膚方面：嚴重皮膚副作用(SCARs)包括有藥物反應伴隨嗜伊紅性白血球增高與全身症狀(DRESS)和史蒂芬強生症候群(SJS) (請參閱5.1節)。

精神方面：急性精神症狀、幻覺、妄想、多疑、譫妄、困惑(confusional state)、定向感異常、記憶障礙(請參閱5.1節)。

疑似不良反應之通報

藥品核准上市後，須通報疑似的不良反應。如此才能繼續監測藥品的利益/風險平衡關係。醫療專業人員須依照當地法規規範通報任何的疑似不良反應。

9 過量

曾發生過蓄意和意外過量的上市後案例，其中在兒童病人中，perampanel的劑量高達36毫克，成人病人的劑量高達300毫克。所觀察到的不良反應包括精神狀態改變、激動、攻擊行為、昏迷和意識水平減低。病人復原後無後遺症。

Perampanel之影響沒有特定解毒劑。

需要一般支持性照護，包括監測生命徵象與觀察病人臨床狀態。由於perampanel半衰期長，其影響可能會延長。因為其腎清除率低，特別介入如強迫利尿、透析或血液灌洗(hemoperfusion)可能無效。



Perampanel是第一個屬於突觸後神經元上 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) glutamate離子性受體之選擇性、非競爭性拮抗劑。Glutamate為中樞神經系統主要的興奮性神經傳導物質，且與神經元過度興奮導致之數種神經系統疾病有關。一般認為Glutamate使AMPA受體活化以負責腦部中最快速之興奮性突觸傳導。於體外試驗中，perampanel對於AMPA與AMPA受體結合不具競爭性，但perampanel之結合會被非競爭性AMPA受體拮抗劑取代，顯示perampanel為一非競爭性AMPA受體拮抗劑。Perampanel於體外會抑制AMPA誘發(非NMDA誘發)之細胞內鈣離子增多。Perampanel於體內會明顯延長AMPA誘發癲癇之發作潛伏期(seizure latency)。Perampanel於人體發揮抗癲癇作用之確切機制尚未完全闡明。

10.2 藥效藥理特性

治療分類：抗癲癇藥物，其它抗癲癇藥物，ATC代碼：N03AX22

藥效學作用

藥動學-藥效學(療效)分析是依據3個局部癲癇發作之療效試驗的綜合資料所進行。此外，另依據一個原發型全身性強直陣攣癲癇發作之療效試驗進行藥動學-藥效學(療效)分析。於兩個分析中皆顯示perampanel之暴露量與癲癇發作頻率減少相關。

知動能力表現(psychomotor performance)

單一劑量與多劑量給予8 mg和12 mg會損害健康志願者之知動能力表現且與劑量相關。

Perampanel對於複雜事務如駕駛能力之影響，會使酒精之損害作用加乘或超加乘。停止給予perampanel 2週內，知動能力表現測試會回到基準。

認知功能

以健康志願者為對象進行之試驗中，用一系列標準評量評估perampanel對警覺性和記憶之影響，顯示單一劑量及多劑量給予perampanel達12 mg/day後不會有所影響。

在以青少年病人為對象進行的安慰劑對照試驗中，觀察到perampanel組相較於安慰劑組，以認知藥物研究(CDR)系統整體認知評分測量的認知功能沒有顯著變化。在開放性延伸試驗中，用perampanel治療52週後，整體CDR系統評分未觀察到顯著變化(請參閱12節小兒族群)。

在以小兒病人為對象進行的開放性非對照研究中，給予perampanel輔助治療後，以ABNAS測量的認知功能相較於基準期末觀察到臨床上重要變化(請參閱12節小兒族群)。

警覺性與情緒

對健康受試者投予4至12 mg/day的perampanel，警覺性(覺醒)程度以與劑量相關之方式降低。惟有投予12 mg/day後會產生情緒惡化，其中情緒改變的幅度小，且反映整體警覺性降低。多劑量給予12 mg/day的perampanel會增強酒精對警戒性和警覺性之影響，且以Mood State 5-point評量表評估顯示發怒、混淆和憂鬱之程度增加。

心電圖

投予每日劑量達12 mg/day時，perampanel不會延長QTc波間隔，且對QRS區間無劑量相關或臨床上重要影響。

10.3 臨床前安全性資料

臨床試驗未觀察到，但於動物之暴露量與臨床暴露量相似時，可見且與臨床使用可能相關之不良反應如下：

以大鼠為對象之生育力試驗中，對雌鼠投予最大耐受劑量(30 mg/kg)可觀察到延長且不規則之動情週期；然而這些改變不影響生育力及早期胚胎發展。對雄性之生育力無影響。

以大鼠為對象之胚胎發育試驗中，懷孕大鼠口服perampanel (1, 3, 10 mg/kg/day)會造成胚胎腸道憩室增加。

以產後10天之大鼠為對象評估乳汁中的分泌，於1小時達到波峰且為血漿濃度之3.65倍。

以大鼠為對象之產前及產後發育毒性試驗中，於母體毒性劑量時可觀察到異常分娩及哺乳，且後代死產之數量增加。不影響後代之行為及生殖能力發展，但部分身體發展指標顯示些微延遲，可能為perampanel對中樞神經系統之藥理續發作用。其胎盤傳輸量相當低，於胎兒檢測到為投予劑量之0.09%或0.09%以下。

在幼年動物試驗中，幼年大鼠於出生後7天起，持續12週口服投予perampanel (1、3、3/10/30 mg/kg/day；在出生後28天及56天增加為高劑量)，於中劑量與高劑量導致體重減輕、生長進程減緩及神經行為受損(水迷宮表現及聽覺驚嚇反射受損)，並於高劑量導致性成熟延遲。於所有劑量均觀察到中樞神經系統徵狀(活動力減低、不協調、過度理毛/搔癢)、幼鼠死亡、後肢伸展度下降、後肢握力下降。停藥後，對於幼鼠體重、生長、後肢鬆弛、水迷宮表現受損和聽覺驚嚇反射受損之影響仍持續存在。本研究中未發現對於產後發育毒性的不產生影響之劑量。

幼犬於出生後42天起，持續33週口服投予perampanel (1、5、5/10 mg/kg/day；在出生後56天增加為高劑量)，於所有試驗劑量均導致中樞神經系統徵狀(不協調、過度理毛/舔舐/搔癢、空間迷向與/或步態失調(ataxic gait))。

非臨床試驗資料顯示perampanel無基因毒性且無致癌風險。對大鼠和猴子投予最大耐受劑量會導致與藥理作用相關之中樞神經系統臨床症狀及最終體重減輕。無任何變化可直接歸因於perampanel之臨床病理學或病理組織學。

11 藥物動力學特性

Perampanel之藥動學研究已執行於健康成人受試者(18歲至79歲)、局部癲癇發作及原發型全身性強直陣攣癲癇發作之成人、青少年和小兒病人、巴金森氏症之成人、糖尿病性神經病變之成人、多發性硬化症之成人及肝功能不全之病人。

於局部癲癇發作(未併用中效或強效CYP3A4誘導劑時)，Perampanel單一藥物治療或輔助治療的藥動學是相似的。

吸收

Perampanel經口服投予後快速吸收且無明顯之首渡代謝(first pass metabolism)。

Perampanel口服懸液劑在空腹條件下，以mg/mg為基準，與perampanel錠劑具生體相等性。單劑量12 mg的兩種製劑與高脂肪飲食併服時，與錠劑相比，perampanel口服懸液劑達到相等的AUC_{0-inf}，C_{max}約低23%和t_{max}延遲2小時。然而，群體藥動學分析顯示，在模擬穩定狀態暴露之條件下，perampanel口服懸液劑與錠劑之C_{max}和AUC在空腹和進食條件下都具生體相等性。錠劑與懸液劑之間的轉換應謹慎進行。

當單劑量12 mg之perampanel口服懸液劑與高脂肪飲食併服時，C_{max}和AUC_{0-inf}分別比空腹服用低約22%和13%。

分佈

體外試驗之數據顯示perampanel約有95%與血漿蛋白結合。

體外試驗顯示perampanel不是有機陰離子運輸多肽(organic anion transporting polypeptides, OATP) 1B1和1B3；有機陰離子運輸子(organic anion transporters, OAT)1、2、3和4；有機陽離子運輸子(organic cation transporters, OCT)1、2和3；排出運輸子P-glycoprotein及乳癌抗藥性蛋白(Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)之受質或顯著抑制劑。

生體內轉化(Biotransformation)

Perampanel經由初級氧化及後續葡萄糖醛酸化(glucuronidation)廣泛代謝。

於健康受試者投予放射性標記perampanel的臨床試驗結果及以重組人類CYPs及人類肝臟微粒體進行之體外試驗顯示，初級氧化代謝是經由CYP3A。

投予放射性標記之perampanel後，血漿中僅發現微量之perampanel代謝物。

排除

對8位健康成人亦或是老年受試者投予放射性標記之perampanel後，可發現回收之放射活性大約有30%於尿液中及70%於糞便中。於尿液及糞便中，回收之放射活性主要由氧化態和結合態(conjugated)代謝物混合組成。以19個第一期試驗綜合資料所作的群體藥動學分析中，perampanel平均半衰期($t_{1/2}$)為105小時。與強效CYP3A誘導劑carbamazepine併服時，平均半衰期為25小時。

線性/非線性

在一個群體藥物動力學分析中，綜合以健康受試者為對象(服用單劑量或多劑量perampanel介於0.2 mg至36 mg)的20個第一期試驗、以局部癲癇發作病人為對象(服用perampanel介於2 mg/day至16 mg/day)的1個第二期試驗與5個第三期試驗、及以原發型全身性強直陣攣癲癇發作病人為對象(服用perampanel介於2 mg/day至14 mg/day)的2個第三期試驗，發現劑量與perampanel血漿濃度呈線性關係。

特殊族群

肝功能不全

12位輕度及中度肝功能不全(分別為Child-Pugh A與B)之病人單劑量投予1 mg後，與12位健康且人口統計學相配之受試者比較，以評估其perampanel之藥動學。未結合型perampanel之平均擬似清除率於輕度肝功能不全者為188 mL/min，對照組為338 mL/min；中度肝功能不全者為120 mL/min，對照組為392 mL/min。輕度肝功能不全者之半衰期較健康對照受試者長(306小時 vs. 125小時)，而中度肝功能不全者亦然(295小時 vs. 139小時)。

腎功能不全

腎功能不全病人之perampanel藥動學尚未經正式評估。Perampanel之排除幾乎完全經由代謝及其代謝物隨後快速排泄；血漿中僅發現微量之perampanel代謝物。於安慰劑對照之臨床試驗中投予達12 mg/day之perampanel，以肌酸酐清除率介於39-160 mL/min之局部癲癇發作病人所作的群體藥動學分析中，perampanel之清除率不受肌酸酐清除率影響。於安慰劑對照之臨床試驗中，對服用perampanel達8 mg/day之原發型全身性強直陣攣癲癇發作病人進行群體藥動學分析，perampanel之清除率不受基期肌酸酐清除率影響。

性別

於安慰劑對照之臨床試驗中，對服用perampanel達12 mg/day之局部癲癇發作病人及服用perampanel達8 mg/day之原發型全身性強直陣攣癲癇發作病人所作的群體藥動學分析中，女性之perampanel清除率(0.54 l/h)較男性(0.66 l/h)低18%。

老年人(65歲及以上)

於安慰劑對照之臨床試驗中投予達8或12 mg/day之perampanel，以局部癲癇發作病人(年齡介於12歲至74歲)及原發型全身性強直陣攣癲癇發作病人(年齡介於12歲至58歲)所作的群體藥動學分析中，年齡對perampanel之清除率無顯著影響。老年人毋須調整劑量(請參閱3.3節)。

小兒族群

綜合4-11歲兒童、≥12歲青少年病人及成人進行的群體藥物動力學分析中，顯示perampanel的清除率隨著體重增加而增加。因此，對於體重< 30 kg的4-11歲兒童，劑量調整是必須的(請參閱3.1節)。

藥物交互作用之研究

藥物交互作用之體外評估

藥物代謝酵素之抑制

於人類肝臟微粒體中，perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$)對肝臟主要CYPs和UGTs中的CYP2C8和UGT1A9有微弱抑制作用。

藥物代謝酵素之誘導

於培養之人類肝細胞中與陽性對照組(包括phenobarbital、rifampicin)比較，perampanel對肝臟主要CYPs和UGTs中的CYP2B6 (30 $\mu\text{mol/l}$)和CYP3A4/5 ($\geq 3 \mu\text{mol/l}$)有微弱誘導作用。

12 臨床試驗資料

局部癲癇發作

以成人及青少年病人為對象進行的3個為期19週輔助治療、隨機分配、雙盲、安慰劑對照之多中心試驗，已證實perampanel對局部癲癇發作之療效。病人患有局部癲癇發作併有或未併有續發型全身發作，且併服1至3種抗癲癇藥物無法充分控制病情。病人於6週基準線期間癲癇需發作超過5次，且癲癇未發作期間不超過25天。此3個試驗中，病人之癲癇患病時間平均約21.06年。85.3%至89.1%病人同時服用2至3種抗癲癇藥物，同時接受或未接受迷走神經刺激。

2個試驗(試驗304和305)比較perampanel 8和12 mg/day與安慰劑，第3個試驗(試驗306)比較perampanel 2、4和8 mg/day與安慰劑。三個試驗中，隨機分組前先於6週基準線期間確立基礎發作頻率，病人經由隨機分組並調整至隨機分配的劑量。於三個試驗之劑量調整期，以2 mg/day開始治療且每週增加2 mg/day至目標劑量。如病人無法耐受不良事件，可維持相同劑量或降為先前可耐受之劑量。三個試驗中，劑量調整期之後接續13週之維持期，此期間投予病人穩定劑量之perampanel。

綜合50%反應率分別為安慰劑19%、4 mg 29%、8 mg 35%及12 mg 35%。與安慰劑組比較，perampanel治療劑量4 mg/day(試驗306)、8 mg/day(試驗304、305和306)及12 mg/day(試驗304和305)對於28天發作頻率(基準線至治療期)之減少於統計上有顯著效果。Perampanel 4 mg、8 mg及12 mg併服酵素誘導之抗癲癇藥物時，50%反應率分別為23.0%、31.5%及30.0%，而併服非酵素誘導之抗癲癇藥物時，50%反應率分別為33.3%、46.5%及50.0%。這些試驗顯示每日一次投予4 mg至12 mg之perampanel對於此族群之輔助治療較安慰劑有顯著療效。

安慰劑對照試驗之資料顯示每日一次投予4 mg之perampanel可改善癲癇發作之病情控制，且當劑量增加至8 mg/day時效益增加。與8 mg比較，12 mg於總群體未觀察到治療效益。於部分病人可耐受8 mg且對此劑量臨床反應不足時，可觀察到12 mg之效益。當病人於投藥第二週服用之每日劑量達4 mg時，相較於安慰劑，可達到臨床上有意義的減少癲癇發作頻率。

臨床試驗中，投予perampanel之病人有1.7%至5.8%於3個月之治療維持期間未發作，而投予安慰劑者為0%至1.0%。

開放性延伸試驗(open label extension study)

97%完成隨機分組試驗之局部癲癇發作病人被納入開放性延伸試驗中($n=1,186$)。隨機分組試驗之病人轉為使用perampanel超過16週後，接續長時間之維持期(≥ 1 年)，平均每日劑量為10.05 mg。

原發型全身性強直陣攣癲癇發作

以12歲以上曾患有原發型全身性強直陣攣癲癇發作併有原發性全身發作病人為對象，進行以perampanel輔助治療之多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗(試驗332)。將符合資格(使用一到三種固定劑量之抗癲癇藥物於8週基期中曾發生至少3次原發型全身性強直陣攣癲癇發作)之病人隨機分配至perampanel組或安慰劑組。試驗族群包括164位病人(perampanel $n=82$ ，安慰劑 $n=82$)。病人於4週期間逐步調整劑量以達到目標劑量每日8 mg或最高耐受劑量，並以劑量調整期結束時的最終使用劑量繼續治療13週，總治療時間為17週，每日服用一次試驗藥物。

原發型全身性強直陣攣癲癇發作於維持期之50%反應率於perampanel組(58.0%)顯著高於安慰劑組(35.8%)， $P=0.0059$ 。Perampanel併服酵素誘導之抗癲癇藥物時，50%反應率為22.2%，而併服非

酵素誘導之抗癲癇藥物時則為69.4%。Perampanel併服酵素誘導之抗癲癇藥物的病人人數為少數(n=9)。相對於隨機分配之前，劑量調整與維持期間(合併)每28天之原發型全身性強直陣攣癲癇發作頻率的中位數改變比率於perampanel組(-76.5%)優於安慰劑組(-38.4%)， $P < 0.0001$ 。臨床試驗中，於3個月維持期間perampanel組病人有30.9% (25/81)原發型全身性強直陣攣癲癇未發作，而安慰劑組為12.3% (10/81)。

原發性全身發作之其他亞型

肌陣攣發作病人使用perampanel之療效和安全性尚未確立。現有數據尚不足以顯示任何結論。

Perampanel對於治療失神性發作之療效尚未證實。

試驗332中，原發型全身性強直陣攣癲癇發作併有肌陣攣發作之病人，服用perampanel後有16.7% (4/24)達到未發作，而服用安慰劑者則有13.0% (3/23)未發作。併有失神性發作之病人中，服用perampanel者有22.2% (6/27)達到未發作，而服用安慰劑者則有12.1% (4/33)未發作。所有癲癇發作病人中，服用perampanel者有23.5% (19/81)達到未發作，而服用安慰劑者有4.9% (4/81)未發作。

開放性延伸期

140位完成試驗332的病人中，有138位(98.6%)病人進入延伸期。病人由隨機分配試驗轉為接受perampanel治療超過六週後，進入長期維持期(≥ 1 年)。於延伸期中，67.4%病人之perampanel每日劑量超過4至8 mg/day，23.9%病人之每日劑量超過8至12 mg/day。於延伸期接受一年治療後，有73.7%病人之原發型全身性強直陣攣癲癇發作頻率降低至少50% (相對於perampanel治療前的基期癲癇發作頻率)。這些數據與發作頻率改變百分比一致，並且顯示原發型全身性強直陣攣癲癇發作的50%治療反應率約在第26週到第2年結束這段時間大致穩定。隨著時間評估所有癲癇發作及失神性發作相對於肌陣攣發作，皆可見類似結果。

轉換為單一藥物治療

在一個臨床回溯性研究中，共有51位接受perampanel為輔助治療的癲癇病人，之後轉換為perampanel單一藥物治療，大部分病人有局部癲癇發作病史。其中14位(27%)病人在後續幾個月中回復為輔助治療。追蹤至少6個月的34位病人中，則有24位(71%)維持perampanel單一治療至少6個月。而追蹤至少18個月的10位病人中，則有3位(30%)病人維持perampanel單一治療至少18個月。

小兒族群

三個樞紐、雙盲、安慰劑對照之第三期試驗共納入143位的12歲至18歲青少年病人。於這些青少年之試驗結果與成人族群相似。

試驗332納入22位的12歲至18歲青少年受試者。於這些青少年之試驗結果與成人族群相似。

一個19週、隨機分配、雙盲、安慰劑對照並有開放性延伸期之試驗(試驗235)，以133位局部癲癇發作控制不佳的12歲至18歲青少年病人為對象(Fycompa[®]組n=85，安慰劑組n=48)，評估Fycompa[®]輔助治療對認知的短期影響(目標劑量範圍為每日一次8至12 mg)。認知功能是以認知藥物研究(CDR)系統整體認知t-Score進行評估，其為從注意力、注意力連續性、情節次級記憶之品質、工作記憶之品質和記憶速度這五個領域測試而得的綜合評分。CDR系統整體認知t-Score從基準期到雙盲治療結束(19週)的平均變化(SD)在安慰劑組為1.1 (7.14)，perampanel組為(負)-1.0 (8.86)，治療組之間LS平均值的差異(95% CI)為(負)-2.2 (-5.2, 0.8)。治療組之間沒有統計學上顯著差異(p=0.145)。在基準期，安慰劑組和perampanel組的CDR系統整體認知t-Score分別是41.2 (10.7)和40.8 (13.0)。於開放性延伸試驗中使用perampanel的病人(n=112)，CDR系統整體認知t-Score從基準期到開放性治療期結束時(52週)的平均變化(SD)為(負)-1.0 (9.91)。這沒有統計學意義(p=0.96)。以perampanel治療長達52週後(n=114)，沒有觀察到對骨生長的影響。在長達104週的治療後，沒有觀察到對體重、身高和性發育的影響(n=114)。

一個開放性非對照試驗(試驗311)以180位局部癲癇發作或原發型全身性強直陣攣癲癇發作控制不佳的小兒病人(4至11歲)為對象，評估perampanel輔助治療的暴露量-療效關係。對於未服用CYP3A4

素誘導之抗癲癇藥物(carbamazepine、oxcarbazepine、eslicarbazepine和phenytoin)的病人，於11週期間逐步調整劑量以達到目標劑量8 mg/day或最大耐受劑量(不超過12 mg/day)；對於併服CYP3A酵素誘導之抗癲癇藥物的病人，則達到目標劑量12 mg/day或最大耐受劑量(不超過16 mg/day)。以劑量調整期結束時達到的perampanel劑量繼續治療12週(總暴露期23週)完成核心試驗。進入延伸期的病人再治療29週，總暴露期為52週。

在局部癲癇發作的病人(n=148)中，以perampanel治療23週後，對於總體局部癲癇發作，每28天癲癇發作頻率的中位數變化、50%或以上的反應率和癲癇未發作率分別為-40.1%、46.6% (n=69/148)和11.5% (n=17/148)。

在局部癲癇發作合併續發型全身性癲癇發作的病人(n=54)中，對於續發型全身性強直陣攣癲癇發作，相應的數值分別是-58.7%、64.8% (n=35/54)和18.5% (n=10/54)。

在原發型全身性強直陣攣癲癇發作的病人(n=22，其中19位病人為7至小於12歲，而3位病人為4至小於7歲)中，每28天癲癇發作頻率的中位數變化、50%或以上的反應率和癲癇未發作率分別是-69.2%、63.6% (n=14/22)和54.5% (n=12/22)。

在患有原發性全身發作(IGE)的原發型全身性強直陣攣發作的病人(n=19，其中17位病人為7至小於12歲，而2位病人為4至小於7歲)中得到類似的結果，相應的數值分別是-56.5%、63.2% (n=12/19)和52.6% (n=10/19)。

以perampanel治療23週後，臨床整體印象的變化(CGIC)評估顯示，與基準期相比，在局部癲癇發作的病人中有42.6%、局部癲癇發作合併續發型全身性癲癇發作的病人次族群中有43.7%、原發型全身性強直陣攣癲癇發作的病人中有34.8%、患有原發性全身發作(IGE)的原發型全身性強直陣攣發作的病人次族群中有35.3%，得到極大改善或大改善。以perampanel治療52週後，仍維持有以上所觀察到癲癇發作頻率的中位數變化、50%反應率、癲癇未發作率和臨床整體印象的變化(CGIC)的治療效果。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

具PP(polypropylene)兒童防護封蓋的PET (Polyethylene terephthalate)瓶；每盒中有一瓶340毫升之懸液劑、2個有刻度的20毫升口服餵藥器及1個LDPE材質之壓入式藥瓶轉接器(adapter)。口服餵藥器的每一刻度為0.5毫升。

13.2 效期

參見外盒包裝

13.3 儲存條件

本品之儲存溫度勿超過30°C。本品於首次開封後90天內使用，開封後儲存溫度勿超過30°C。

15 其他

使用與處理說明

無特殊處理要求。

任何未使用的藥品或廢料應依照當地法規要求加以處理。

如何服用/取用Fycompa® 0.5 mg/mL口服懸液劑

Fycompa®為口服使用，可單獨服用或與食物一起服用，但應維持相同的服藥條件。舉例來說，如已決定將Fycompa®與食物一起服用，請一直依此方式服用。

請使用盒內提供的口服餵藥器及壓入式藥瓶轉接器以取用服藥劑量。

請依下列說明使用盒內提供的口服餵藥器及壓入式藥瓶轉接器：



1. 使用前請搖晃均勻至少5秒鐘。
2. 下壓①並旋轉瓶蓋②以打開藥瓶。
3. 將壓入式藥瓶轉接器插入藥瓶頸部至緊密密合為止。
4. 將口服餵藥器的柱塞(plunger)完全推到底。
5. 將口服餵藥器盡可能插入壓入式藥瓶轉接器的開口。
6. 將藥瓶倒置並從瓶中取出所需的Fycompa[®]用量。
7. 將藥瓶正放並移除口服餵藥器。
8. 將壓入式藥瓶轉接器留置在瓶上並蓋回瓶蓋。
9. 服用藥物後，將口服餵藥器的藥筒及柱塞分開，並將兩者完全浸入加入家用洗潔劑(例如：洗碗精)的溫熱水(可觸碰而不至於造成燙傷的溫度)中。
10. 將口服餵藥器的藥筒及柱塞浸入清水中以去除殘留的洗潔劑，甩掉多餘的水後陰乾(勿以擦拭的方式乾燥口服餵藥器)前述兩個組件。
11. 當餵藥器刻度被洗除無法辨識後，請不要再重複使用。請更換新的口服餵藥器以繼續療程。

版本

修訂日期: 2023/03/27

1. 依據SmPC (08/2022)
2. Study 332開放性延伸期數據：依據extension phase report (12 May 2015, v2.0)更新
3. POS單一藥物治療(4.1、4.2與5.2)與安全性(4.4與4.8)之更新：依據US PI 09/2018
4. 幼年動物試驗：依據US PI 09/2018
5. 安全性資訊：加框警語及4.8：依據衛福部109年6月30日公文

製造廠

製造廠：DELPHARM HUNINGUE S.A.S. 26 RUE DE LA CHAPELLE, HUNINGUE, 68330, FRANCE

包裝廠：EISAI MANUFACTURING LTD. EUROPEAN KNOWLEDGE CENTRE, MOSQUITO WAY, HATFIELD, HERTFORDSHIRE, AL10 9SN UNITED KINGDOM

藥商

衛采製藥股份有限公司 台北市中山區長安東路一段十八號九樓