

儿童癫痫患者中吡仑帕奈使用的专家建议



执笔人（排名不分先后）

吴晔（北京大学第一医院），操德智（深圳市儿童医院），冯建华（浙江大学医学院附属第二医院），梁建民（吉林大学第一医院），彭镜（中南大学湘雅医院），孙丹（武汉儿童医院），张玉琴（天津市儿童医院），周水珍（复旦大学附属儿科医院）

吡仑帕奈是一种新型抗癫痫发作药物，属于非竞争性选择性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸（a-amino-3hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionate, AMPA）受体拮抗剂，它通过靶向突触后膜谷氨酸活动，抑制兴奋性神经传递，从而发挥抗癫痫发作作用^[1]。2021年7月，吡仑帕奈在中国获批用于成人和4岁以上儿童局灶性癫痫（伴或不伴继发全面性发作）的单药及添加治疗^[2]。美国和日本此前已经批准该适应证，但欧洲用于4岁以上癫痫局灶性发作患者时仍限于添加治疗^[3-5]。在不同国家的说明书中，吡仑帕奈的推荐用法用量存在一定的差异，且目前尚缺乏低体重儿童的剂量推荐^[2-5]。为指导中国儿科医生在临床中更好地使用吡仑帕奈，现结合已有数据和临床用药经验制定本专家指导意见，本指导意见对吡仑帕奈用于儿童癫痫患者的给药剂量、血药浓度监测、不良事件管理等内容进行推荐。

1 吡仑帕奈用于儿童癫痫患者的药代动力学有何特点？

吡仑帕奈符合一级药代动力学，血药浓度随给药剂量的增加而升高^[6]。90%的吡仑帕奈经肝CYP3A4和CYP3A5酶代谢，其代谢产物70%经肠道排泄，30%经肾排泄，血浆半衰期约为105 h^[6]。吡仑帕奈在癫痫成人患者中的清除率为12 mL/min^[6]。对于12岁以上的局灶性癫痫患者，其推荐维持剂量为4~12 mg/d^[6]。

相较于成人，儿童药代动力学有其特殊性，体内药物代谢的速度通常较成人更快^[7]。在公斤体重剂量相近或不低于成人的情况下，儿童对抗癫痫发作药物卢非酰胺、司替戊醇、唑尼沙胺的系统清除率总体上高于成人^[8-10]。

一项纳入20余项研究的群体药代动力学暴露-反应分析研究显示，与青少年、成人相比，2~12岁儿童的吡仑帕奈药代动力学特征相似，以相同总体剂量给药时两组人群的稳态药时曲线下面积和稳态血药浓度峰值相似，清除率与年龄、体重等因素无关，在各年龄组患者中吡仑帕奈清除率因联用酶诱导类抗癫痫药物（Enzyme-inducing antiepileptic drugs, EIAEDs）而增加^[11]。一项纳入2~12岁儿童癫痫患者的开放标签探索性研究（232研究，NCT01527006）评估了吡仑帕奈的药代动力学特征，并与既往12岁以上患者的研究数据进行比较，同样发现吡仑帕奈的药代动力学与年龄、体重无关，联用EIAEDs会增加吡仑帕奈清除率，但这一影响也与年龄无关^[12]。并且，此研究表明吡仑帕奈用于儿童患者的总体疗效和耐受性良好（下文详述），提示给药剂量可能不需要以年龄或体重为基础^[12]。儿童患者可以考虑给予和青少年、成人患者相同总体剂量以达到有效暴露量^[11]。

在相同的公斤体重剂量下，儿童患者的吡仑帕奈血药浓度和剂量比（Concentration-to-dose ratio, CD比，即ng/mL: mg/(kg·d)）低于青少年及成人患者，并且联用EIAEDs者的血药浓度显著低于未联用者^[13,14]。在一项纳入儿童及成人患者的回顾性研究中，儿童给药的公斤体重剂量高于成人，而吡仑帕奈血药浓度无显著性差异^[15]。因此，与青少年及成人患者相比，儿童患者可能需要更高公斤体重剂量的吡仑帕奈，才能达到与成人或青少年一致的血药浓度，且需要考虑儿童患者是否联用EIAEDs。值得注意的是，过高的血药浓度可能带来更高的不良事件发生率^[16]。

2 不同国家的药物说明书如何推荐4岁以上儿童癫痫患者吡仑帕奈的给药剂量？

对于4岁以上儿童癫痫局灶性发作患者，中国国家药品监督管理局（National Medical Products



Administration, NMPA)、美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 以及日本药品和医疗器械局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 药物说明书推荐的吡仑帕奈起始剂量与成人一致, 而欧洲药品监督管理局 (European Medicines Agency, EMA) 推荐根据儿童的体重范围制定起始剂量^[2-5]。此外, EMA 推荐的加量剂量和维持剂量也根据儿童的体重范围进行了分层 (表 1)。

专家建议一: 儿童癫痫患者使用吡仑帕奈的给药剂量推荐如下:

起始剂量: 不需要根据公斤体重调整剂量, 但可以根据体重范围分层。建议参照吡仑帕奈在 EMA 说明书中的起始剂量方案用药, 并进行微调。对于 4~12 岁的儿童癫痫患者, 若体重 >30 kg, 推荐以 2 mg/d 作为起始剂量, 若体重为 20~30 kg, 推荐以 1 mg/d 作为起始剂量。对于 4 岁以下或 20 kg 以下的小年龄、低体重患者, 尚缺乏足够的临床数据, 根据现有数据和用药经验, 可考虑以 0.5 mg/d 作为起始剂量 (表 2)。

加量速度: 推荐加量间期不短于 2 周, 每次加量增加 1 个起始剂量。

维持剂量: 推荐以最低有效剂量维持滴定, 推荐维持剂量范围为 2~8 mg。加量速度和维持剂量应根据药物疗效和儿童癫痫患者对药物的耐受程度进行个体化调整。

联用 EIAEDs: 在联用卡马西平、奥卡西平、托吡酯等 EIAEDs 时, 无需改变起始剂量, 可以考虑加快加量速度。

3 儿童癫痫患者的吡仑帕奈有效血药浓度范围是多少? 是否需要进行血药浓度监测?

总体而言, 患者癫痫发作的频率随吡仑帕奈暴露的增加而降低^[17]。但吡仑帕奈的有效血药浓度范围目前尚无定论。在一项纳入儿童、青少年及成人

癫痫患者的巢式病例对照研究中, 对吡仑帕奈应答 (发作频率相较基线减少 50% 以上, 下同) 的患者的平均血药浓度为 351 ng/mL (四分位范围为 191~603 ng/mL), 该研究建议将吡仑帕奈目标浓度设置为 200~600 ng/mL^[16]。而在纳入 12 岁以上癫痫患者的 III 期临床试验及回顾性研究中, 应答患者的血药浓度范围分别为 180~980 ng/mL 和 85~1500 ng/mL^[18-20]。不管是儿童还是成人患者, 应答患者间吡仑帕奈血药浓度差异均很大。一项纳入 6 月龄~16 岁癫痫患者的回顾性研究比较了应答者与非应答者的吡仑帕奈血药浓度, 结果显示应答者与非应答者间的血药浓度无显著差异 [(325.2±290.2) ng/mL vs. (341.6±217.9) ng/mL, $P=0.332$]^[14]。另一项纳入儿童、青少年及成人癫痫患者的回顾性研究比较了应答者与非应答者的 CD 比, 结果表明应答者与非应答者间的 CD 比无显著差异 [(2106.3±2116.1) vs. (2708.9±3390.9), $P=0.23$]^[13]。

专家建议二: 使用吡仑帕奈可能不需要常规进行血药浓度监测。有条件的机构可根据自身的临床与科研需求决定是否进行血药浓度监测。

4 吡仑帕奈用于儿童癫痫患者的有效性如何?

吡仑帕奈对儿童癫痫患者的局灶性发作、特发性全面性强直阵挛发作、局灶性发作继发性双侧强直阵挛发作、肌阵挛发作、失神发作等多种发作类型均有一定疗效^[1,14,21,22]。一项纳入 4~12 岁儿童癫痫患者的开放标签研究 (311 研究, NCT02849626) 显示, 吡仑帕奈治疗癫痫局灶性发作和特发性全面性强直阵挛发作的应答率分别为 47% 和 64%^[23]。在一些纳入儿童的小样本临床研究及病例报道中, 吡仑帕奈对儿童 Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 等癫痫综合征及其他某些难治性癫痫可能也有一定疗效^[24-27]。一项 18 岁以下癫痫患者的回顾性研究中纳入了 5 例 Dravet 综合征, 应答率为 80%^[24]。另一项针对儿童和青少年的前瞻性研

表 1 不同机构对 4~12 岁儿童癫痫局灶性发作患者使用吡仑帕奈的推荐剂量^[2-5]

机构	推荐起始剂量	加量间期	加量剂量	推荐维持剂量
中国 NMPA	2 mg/d	>1~2 周	2 mg/d	4~8 mg/d
美国 FDA	2 mg/d	>1 周	2 mg/d	8~12 mg/d
日本 PMDA	2 mg/d	>2 周	2 mg/d	4~8 mg/d
	>30 kg	>1 周	2 mg/d	4~8 mg/d
欧洲 EMA	20~30 kg	>1 周	1 mg/d	4~6 mg/d
	<20 kg	>1 周	1 mg/d	2~4 mg/d

表 2 儿童癫痫患者使用吡仑帕奈起始剂量的专家推荐

年龄	体重	推荐起始剂量
4~12岁	>30 kg	2 mg/d
	20~30 kg	1 mg/d
	<20 kg	0.5 mg/d
<4岁	-	0.5 mg/d

究纳入了 13 例 LGS, 应答率为 69.2%^[27]。吡仑帕奈可以抑制胶质瘤细胞的增殖和迁移, 可用于神经系统恶性肿瘤的癫痫发作控制^[28]。前述一项纳入 6 月龄~16 岁癫痫患者的回顾性研究显示, 吡仑帕奈对儿童结构性病因相关癫痫患者的应答率相对较高, 应答率为 70%^[14]。总体而言, 儿童与成人患者使用吡仑帕奈应答率相似, 血药浓度与疗效无显著相关性^[14]。

专家建议三: 吡仑帕奈可用于儿童多种病因、多种发作类型的癫痫, 也可用于 Dravet 综合征和 LGS 等特殊癫痫综合征, 但后者多为小样本研究或个案报道, 仍需更多临床结果支持。吡仑帕奈治疗儿童癫痫可单药使用, 也可联合其他抗癫痫发作药物。

5 吡仑帕奈用于儿童癫痫患者的安全性如何?

多项研究证实研究剂量的吡仑帕奈用于儿童癫痫患者的安全性较好^[14,16,23,24,29,30]。在 311 项研究中, 吡仑帕奈常见的不良事件为嗜睡 (26%)、鼻咽炎 (19%)、头晕 (13%)、易激惹 (13%) 和发热 (13%), 未出现因吡仑帕奈死亡的患者^[23], 其他研究中出现的常见不良事件与此研究类似^[14,16,24,29,30]。一项比较 12 岁以上和 12 岁以下癫痫患者的回顾性研究显示, 两组人群在治疗中出现的不良事件发生率无显著性差异 (22.7% vs. 22.5%, $P=0.81$)^[13]。在一项纳入 2~17 岁癫痫患者的回顾性研究中, 患者未出现严重的不良事件^[29]。吡仑帕奈不良事件发生率随血药浓度的升高而增加, 过快的加量速度和过高的血药浓度可能导致更严重的不良事件和更高的不良事件发生率^[16,29-31]。前述一项纳入儿童、青年和癫痫成人患者的巢式病例对照研究显示, 吡仑帕奈血药浓度 >600 ng/mL 患者的不良事件发生率是血药浓度 <200 ng/mL 患者的 5.1 倍^[16]。一项纳入 6 月龄~16 岁癫痫患者的回顾性研究显示, 所有血药浓度 >400 ng/mL 的患者均出现嗜睡^[14]。减慢加量速度、药物减量或停用等措施可以减少或消除不良事件的发生, 并降低其严重程度^[24,29-31]。

由于吡仑帕奈经肝代谢, 因此需要特别关注肝脏损害患者的用药情况。既往研究显示, 吡仑帕奈

的肝毒性低, 不会明显增加肝脏损害的风险^[32,33]。一项纳入 12 例成人轻中度肝损 (Child-Pugh A 和 B) 患者和 12 名健康受试者的研究表明, 吡仑帕奈在肝损患者中的平均表观清除率明显低于健康受试者, 半衰期也明显延长^[5]。目前尚无针对儿童肝损患者使用吡仑帕奈的临床研究。不同国家吡仑帕奈药物说明书显示, 吡仑帕奈用于轻中度肝损患者无需调整起始剂量, 但应减慢加量速度、降低最大维持剂量, 并且不建议用于重度肝损患者^[2-5]。

专家建议四: 可以通过以下方式对使用吡仑帕奈的儿童癫痫患者进行安全性管理: 预先对患儿家属进行吡仑帕奈不良事件的告知与宣教; 通过缓慢加量的方式预防不良事件; 通过减量、减慢加量速度等方式减轻或消除不良事件。对于轻中度肝损的儿童癫痫患者, 建议基于临床反应和耐受性个体化给药, 减慢加量速度、小剂量维持, 用药时监测肝功能; 对于重度肝损的儿童癫痫患者, 不建议使用吡仑帕奈。

6 小结与展望

吡仑帕奈属于第三代抗癫痫发作药物, 既往研究和临床经验表明其对多种类型的儿童癫痫患者均显示出一定疗效, 具有潜在的广谱抗癫痫发作作用^[1]。本指导意见对儿童癫痫患者使用吡仑帕奈的给药剂量、血药浓度监测及不良事件管理等内容进行推荐, 以指导儿科癫痫医生对吡仑帕奈的临床使用。期待未来更详实的研究数据和更丰富的临床用药经验进一步指导吡仑帕奈在儿童癫痫患者中的应用。

致谢 感谢石川畅恒博士 (日本广岛大学医院癫痫中心) 与山本吉章博士 (静岡癫痫与神经疾病研究所国立癫痫中心) 为本文撰写提供的支持和帮助。

声明 由于用药经验、临床研究相对缺乏, 本建议存在局限性。编写组将继续跟进相关证据, 及时更新指导意见。本建议仅供临床医生和有关部门参考应用, 但不作为法律依据, 应结合临床和患者自身情况具体应用。应用建议所产生的不良后果, 编写组不承担任何法律责任。参与本建议制订的所有人员均不存在业务及经济方面的利益冲突。

参考文献

- 1 Potschka H, Trinka E. Perampanel: Does it have broad-spectrum potential? *Epilepsia*, 2019, 60: 22-36.
- 2 卫材 (中国) 药业有限公司. 吡仑帕奈药品说明书. 2021.
- 3 Eisai Co., Ltd (per FDA). Perampanel label. 2019.
- 4 Eisai Co., Ltd (per EMA). Perampanel label. 2021.

- 5 Eisai Co., Ltd (per PMDA). Perampanel label. 2020.
- 6 Schulze-Bonhage A. Perampanel for epilepsy with partial-onset seizures: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2015, 11(8): 1329-1337.
- 7 Italiano D, Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update. *Clinical Pharmacokinetics*, 2013, 52(8): 627-645.
- 8 May TW, Boor R, Rambeck B, *et al.* Serum concentrations of rufinamide in children and adults with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2011, 33(2): 214-221.
- 9 May TW, Boor R, Mayer T, *et al.* Concentrations of stiripentol in children and adults with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(4): 8.
- 10 Wallander K, Ohman I, Dahlin M. Zonisamide: pharmacokinetics, efficacy, and adverse events in children with epilepsy. *Neuropediatrics*, 2014, 45(6): 362-369.
- 11 Majid O, Reyderman L, Ferry J, *et al.* Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of adjunctive perampanel in pediatric patients with epilepsy. the 72nd Annual Meeting of the American Epilepsy Society, 2018.
- 12 Renfroe JB, Mintz M, Davis R, *et al.* Adjunctive perampanel oral suspension in pediatric patients from ≥ 2 to <12 years of age with epilepsy: pharmacokinetics, safety, tolerability, and efficacy. *Journal of Child Neurology*, 2019, 34(5): 284-294.
- 13 Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, *et al.* Efficacy and serum concentrations of perampanel for treatment of drug-resistant epilepsy in children, adolescents, and young adults: comparison of patients younger and older than 12 years. *Seizure*, 2019, 73: 75-78.
- 14 Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, *et al.* Clinical profiles associated with serum perampanel concentrations in children with refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 94: 82-86.
- 15 Gaudio E, Gienapp AJ, Wheless J. Perampanel pharmacokinetics in children: correlation of dose with serum concentrations. *Journal of Child Neurology*, 2019, 34(8): 427-431.
- 16 Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, *et al.* Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy. *Seizure*, 2020, 83: 181-186.
- 17 Takenaka O, Ferry J, Saeki K, *et al.* Pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis of adjunctive perampanel in subjects with partial-onset seizures. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2018, 137(4): 400-408.
- 18 Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, *et al.* Therapeutic drug monitoring for perampanel in Japanese epilepsy patients: influence of concomitant antiepileptic drugs. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2017, 39(4): 446-449.
- 19 Gidal BE, Ferry J, Majid O, *et al.* Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmacoresistant partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2013, 54(8): 1490-1497.
- 20 Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 12-27.
- 21 Rohrachner A, Kalss G, Leitinger M, *et al.* Two-year real-world experience with perampanel in patients with refractory focal epilepsy: Austrian data. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2016, 9(6): 445-453.
- 22 Yamamoto T, Lim SC, Ninomiya H, *et al.* Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures with newly diagnosed epilepsy or recurrence of epilepsy after a period of remission: The open-label Study 342 (FREEDOM Study). *Epilepsia Open*, 2020, 5(2): 274-284.
- 23 Fogarasi A, Flamini R, Milh M, *et al.* Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*, 2020, 61(1): 125-137.
- 24 Lin KL, Lin JJ, Chou ML, *et al.* Efficacy and tolerability of perampanel in children and adolescents with pharmacoresistant epilepsy: The first real-world evaluation in Asian pediatric neurology clinics. *Epilepsy & Behavior*, 2018, 85: 188-194.
- 25 Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, *et al.* Successful treatment of intractable life-threatening seizures with perampanel in the first case of early myoclonic encephalopathy with a novel de novo SCN1A mutation. *Seizure*, 2019, 71: 20-23.
- 26 Swiderska N, Tan HJ, Rajai A, *et al.* Effectiveness and tolerability of Perampanel in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: a UK national multicentre study. *Seizure*, 2017, 52: 63-70.
- 27 Auvin S, Dozieres B, Ilea A, *et al.* Use of perampanel in children and adolescents with Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 74: 59-63.
- 28 Huberfeld G, Vecht CJ. Seizures and gliomas - towards a single therapeutic approach. *Nature Reviews Neurology*, 2016, 12(4): 204-216.
- 29 Biró A, Stephani U, Tarallo T, *et al.* Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*, 2015, 46(02): 110-115.
- 30 Wheless J, Wechsler RT, Lancman M, *et al.* Perampanel in real-world clinical care of patients with epilepsy: Interim analysis of a phase IV study. *Epilepsia Open*, 2021, 6(1): 79-89.
- 31 Villanueva V, Garcés M, López-González FJ, *et al.* Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: the FYDATA study. *Epilepsy Research*, 2016, 126: 201-210.
- 32 Kamitaki BK, Minacapelli CD, Zhang P, *et al.* Drug-induced liver injury associated with antiseizure medications from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Epilepsy & Behavior*, 2021, 117: 107832.
- 33 Laurenza A, Yang H, Williams B, *et al.* Absence of liver toxicity in perampanel-treated subjects: pooled results from partial seizure phase III perampanel clinical studies. *Epilepsy Research*, 2015, 113: 76-85.