proLékaře.cz | 20.5.2024

Cenobamát

Cenobamate

Souhrn

Cenobamát (CNB) je nové antiepileptikum s duálním mechanizmem účinku, indikované k přídatné léčbě fokálních záchvatů u dospělých pacientů s epilepsií bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně dvěma antiepileptiky. V terapeutických dávkách účinkuje nejspíše prostřednictvím pozitivní alosterické modulace receptorů GABAA na nebenzodiazepinovém vazebném místě a také přednostní inhibicí perzistentních sodíkových proudů a posílením deaktivovaného stavu napěťově řízených sodíkových kanálů. Četné klinické zkušenosti s cenobamátem svědčí pro jeho vysokou účinnost ve smyslu dosažení bezzáchvatovosti, a to i u pacientů dosud farmakorezistentních. Současně se CNB jeví být lékem dobře tolerovaným a s minimem nežádoucích účinků. Pozornost při jeho užívání nicméně musí být věnována případným farmakokinetickým interakcím a pozvolné titraci při zahájení léčby. Kontraindikován je u pacientů se vzácným familiárním výskytem krátkého QT intervalu. Jeho doporučené dávkování je 200–400 mg užívané v jedné denní dávce.

Abstract

Cenobamate (CNB) is a novel antiepileptic drug with a dual mechanism of action indicated for the adjunctive treatment of focal-onset seizures in adult patients with epilepsy inadequately controlled despite prior treatment with at least two antiepileptic drugs. In therapeutic doses, it most likely acts through positive allosteric modulation of γ-aminobutyric acid type A (GABAA) receptors at the non-benzodiazepine binding site, as well as preferential inhibition of persistent sodium currents and enhancement of the deactivated state of voltage-gated sodium channels. Numerous clinical experiences with cenobamate testify to its high effectiveness in terms of achieving seizure-freedom, even in patients who are still drug-resistant. At the same time, CNB appears to be a well-tolerated drug with a minimum of adverse events. However, attention must be paid to potential pharmacokinetic interactions and gradual titration when starting treatment. It is contraindicated in patients with a rare familial occurrence of a short QT interval. Its recommended dosage is 200–400 mg/d taken in one daily dose.

✉
prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.
autor článku
Centrum pro epilepsie Brno,
1. neurologická klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
e-mail:
milan.brazdil@ceitec.muni.cz

prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.
Neurologická klinika
2. LF UK a FN Motol, Praha

Klíčová slova

cenobamát – epilepsie – přídatná léčba – farmakorezistence

Key words

cenobamate – epilepsy – adjunctive treatment – pharmacoresistance

Farmakologická skupina

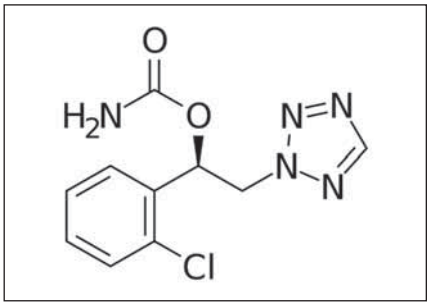
Cenobamát (CNB) patří do farmakologické skupiny antiepileptik. Recentně je termín antiepileptikum celosvětově nahrazován kostrbatějším, ale přesnějším termínem protizáchvatový lék (anti-seizure medication; ASM), který bude dále používán i v tomto článku. Podobně jako felbamát, retigabine či karisbamát je CNB derivátem alkyl-karbamátů (obr. 1). ATC kód: N03AX25

Mechanizmus účinku, farmakodynamika

Cenobamát patří mezi protizáchvatové léky, které cílí na sodíkové kanály, avšak vedle inhibice perzistentních sodíkových proudů a posílení deaktivovaného stavu napěťově řízených sodíkových kanálů byl prokázán ještě jeden jeho komplementární mechanizmus účinku, a to pozitivní alosterická modulace receptorů kyseliny gama-aminomáselné (GABAA) na nebenzodiazepinovém vazebném místě [1]. Zda jsou to pouze tyto mechanizmy, které jsou zodpovědné za protizáchvatové působení CNB, zatím není zcela jasné.

Srdeční elektrofyziologie

V placebem kontrolované studii intervalu QT (QTc) u zdravých dobrovolníků bylo při podávání CNB pozorováno mírné zkrácení QTc závisející na dávce, avšak u žádného ze 108 vyšetřených jedinců nebylo pozorováno klinicky relevantní zkrácení intervalu QTc (tj. pod 340 ms). Současně bylo v dané studii potvrzeno, že CNB nemá klinicky významný efekt na tepovou frekvenci či jiné parametry EKG a v terapeutických dávkách neprodlužuje interval QT. Z důvodu popsa-



Obr. 1. Strukturní chemický vzorec cenobamátu.

Fig. 1. Structural chemical formula of cenobamate.

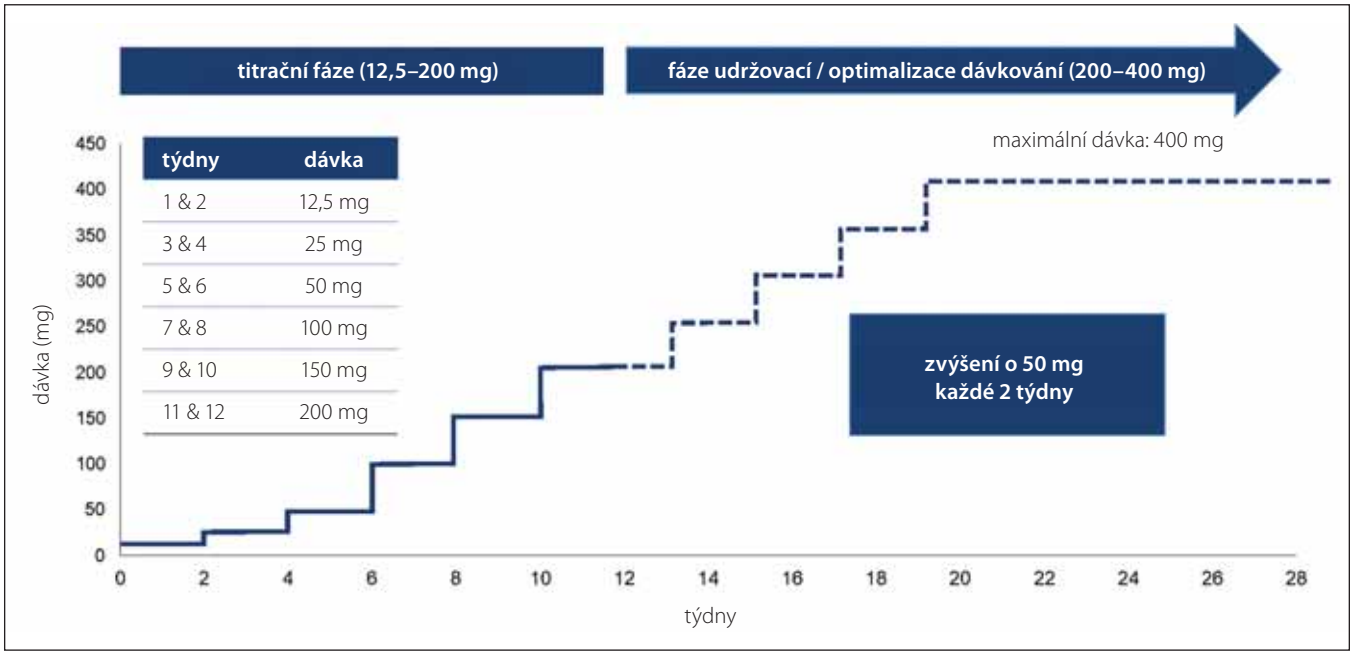
proLékaře.cz | 20.5.2024

Tab. 1. Lékové interakce s jinými ASM.

ASM	Účinek cenobamátu na souběžně užívaná ASM	Klinické doporučení
fenytoin	souběžné podávání cenobamátu v dávce 200 mg/den a fenytoinu v dávce 300 mg/den zvýšilo expozici fenytoinu (C_{max} +67 %, AUC +84 %)	během titrace cenobamátu by měly být monitorovány koncentrace fenytoinu a na základě individuální odpovědi může být nutné snížit dávku fenytoinu
fenobarbital	souběžné podávání cenobamátu v dávce 200 mg/den a fenobarbitalu v dávce 90 mg/den zvýšilo expozici fenobarbitalu (Cmax +34 %, AUC +37 %)	během titrace cenobamátu by měly být monitorovány koncentrace fenobarbitalu a na základě individuální odpovědi může být nutné snížit dávku fenobarbitalu
klobazam	možné zvýšení expozice aktivnímu metabolitu klobazamu (N-desmethylklobazamu) související s indukcí CYP3A4 (vznik) a inhibici CYP2C19 (vylučování)	může být nutné snížit dávku klobazamu
lamotrigin	souběžné podávání cenobamátu v dávce 100 mg, 200 mg a 400 mg/den vedlo k na dávce závislým poklesům koncentrací lamotriginu (–21 %, –35 % a –52 %, v uvedeném pořadí)	aktuálně nejsou žádná doporučení pro úpravy dávky lamotriginu při jeho souběžném užívání s cenobamátem
karbamazepin	souběžné podávání cenobamátu v dávce 200 mg/den s karbamazepinem v dávce 200 mg 2× denně mírně snížilo expozici karbamazepinu (C_{max} –23 %, AUC –24 %)	v rámci subpopulačních analýz pacientů souběžně užívajících karbamazepin nebyly pozorovány žádné klinicky významné poklesy účinnosti; proto nejsou vyžadovány žádné úpravy
valproová kyselina	souběžné podávání cenobamátu v dávce 150 mg/den nevykázalo žádné významné změny v expozici valproové kyselině v dávce 1 000 mg/den	není vyžadována žádná úprava dávky valproové kyseliny
lakosamid, levetiracetam a oxkarbazepin	souběžné podávání cenobamátu nemělo klinicky relevantní efekt na expozice lakosamidu, levetiracetamu nebo oxkarbazepinu	nejsou vyžadovány žádné úpravy dávky lakosamidu, levetiracetamu a oxkarbazepinu
ASM	**Účinek souběžně užívaného ASM na cenobamát**	**Klinické doporučení**
fenytoin	souběžné podávání cenobamátu v dávce 200 mg/den a fenytoinu v dávce 300 mg/den mírně snížilo expozici cenobamátu (C_{max} –27 %, AUC –28 %)	není vyžadována žádná úprava dávky cenobamátu
fenobarbital	souběžné podávání cenobamátu v dávce 200 mg/den a fenobarbitalu v dávce 90 mg/den nezpůsobilo klinicky významné změny v expozici cenobamátu	není vyžadována žádná úprava dávky cenobamátu
klobazam	farmakometrické analýzy údajů od zdravých dobrovolníků a pacientů predikují, že souběžné podávání klobazamu mírně zvyšuje expozici cenobamátu (+24 %)	není vyžadována žádná úprava dávky cenobamátu
lamotrigin	farmakometrické analýzy údajů od zdravých dobrovolníků a pacientů prokázaly, že souběžné podávání lamotriginu nemělo žádný efekt na expozici cenobamátu	při souběžném podávání s lamotriginem mohou být z důvodu účinnosti vyžadovány vyšší dávky cenobamátu (200–400 mg/den); v závislosti na individuální odpovědi může být potřeba dávku cenobamátu zvýšit
karbamazepin	souběžné podávání cenobamátu v dávce 200 mg/den a karbamazepinu v dávce 200 mg 2× denně nevykázalo žádnou významnou změnu v expozici cenobamátu	není vyžadována žádná úprava dávky cenobamátu
valproová kyselina	souběžné podávání cenobamátu v dávce 150 mg/den a valproové kyseliny v dávce 1 000 mg/den nevykázalo žádnou významnou změnu v expozici cenobamátu	není vyžadována žádná úprava dávky cenobamátu
lakosamid, levetiracetam a oxkarbazepin	souběžné podávání lakosamidu, levetiracetamu nebo oxkarbazepinu neovlivnilo expozici cenobamátu	není vyžadována žádná úprava dávky cenobamátu

ASM – protizáchvatový lék; AUC – plocha pod křivkou

proLékaře.cz | 20.5.2024



Obr. 2. Titrační schéma pro zahájení léčby cenobamátem (převzato ze Steinhoff et al [12]).

Fig. 2. Titration scheme for cenobamate treatment initiation (adapted from Steinhoff et al [12]).

ného efektu CNB na QTc je kontraindikováno podávání cenobamátu u jedinců s vrozeným syndromem krátkého intervalu QT. Je doporučena opatrnost při současném podávání léků zkracujících QTc [2].

Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je CNB, nezávisle na jídle, minimálně z 88 % absorbován v gastrontestinálním traktu a své maximální plazmatické koncentrace dosahuje do 1–4 h. V krevní plazmě se z 60 % váže na bílkoviny, primárně na albumin. Hlavní metabolickou drahou je glukuronidace prostřednictvím UGT2B7 a v menší míře UGT2B4. Mezi méně významné cesty CNB metabolizmem patří oxidace prostřednictvím CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 a v menší míře CYP2C19 a CYP3A4/5. CNB a jeho metabolity jsou vylučovány primárně močí, více než 50 % dávky je vyloučeno během 72 h. CNB se proto má používat s opatrností a u pacientů s mírnou až středně závažnou (clearance kreatininu 30 až < 90 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin lze zvážit snížení cílové dávky. Maximální doporučená dávka u pacientů s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin je 300 mg/den. CNB nemají užívat pacienti v terminálním stadiu poruchy funkce ledvin nebo pacienti podstupující hemodialýzu. Zdánlivý terminální poločas CNB v plazmě byl 50–60 h v terapeutickém rozmezí 100–400 mg/den. Rovnovážného stavu je dosaženo do 14 dnů [3]. Jak již bylo uvedeno, CNB je rozsáhle metabolizován, může snižovat expozici přípravkům primárně metabolizovaným pomocí CYP3A4 a 2B6 a zvyšovat expozici přípravkům primárně metabolizovaným pomocí CYP2C19. Při zahájení nebo vysazení léčby cenobamátem nebo při změně dávky může trvat 2 týdny, než je dosaženo nové úrovně aktivity enzymu. Lékové interakce s jinými ASM uvádí tab. 1.

Z praktického hlediska je vhodné uvedené farmakokinetické interakce zohlednit při nasazení CNB u pacientů s již užívanou protizáchvatovou medikací, konkrétně při souběžném podávání s CNB může být nutné snížit dávky fenytoinu, fenobarbitalu a klobazamu [4].

Klinické zkušenosti

Randomizované, placebem kontrolované studie

Klinická účinnost a bezpečnost léčby CNB byla před jeho uvedením na trh hodnocena ve 22 studiích fáze I, dvou placebem kontrolovaných multicentrických studiích účinnosti a bezpečnosti fáze II (C013 a C017) a jedné probíhající otevřené studii bezpečnosti fáze III (C021). Ve studiích fáze II / III bylo cenobamátu exponováno celkově 4068,6 pacientů-let a minimálně jedna dávka CNB byla podána více než 2 500 jedincům. Ve studiích fáze II a III byl testován efekt CNB v dávkách 50–200, respektive 400 mg/d. Výsledky těchto studií shodně prokázaly překvapivě vysoký podíl pacientů, kteří dosáhli v průběhu klinického hodnocení (konkrétně v průběhu 12týdenní udržovací fáze) úplného vymizení záchvatů (při dávce 200 mg/d to bylo ve skupině s CNB 28,3 % pacientů oproti 8,8 % ve skupině s placebem a při dávce 400 mg/d pak 21 % oproti 1 % ve skupině s placebem) [5,6]. Ještě nadějnější pak byl průkaz vysokého procenta pacientů dlouhodobě setrvávajících na léčbě CNB v otevřené pokračující studii C021 [7]. Tzv. retention rate byl po roce 79 % a po 2 letech poklesl jen mírně na 76 %. Podobně vysoký retention rate prokázali na souhrnných datech z pokračující fáze uvedených klinických studií i Sander et al [8].

Dostupná data z reálné praxe

Nadějně ve smyslu vysoké účinnosti cenobamátu vyznívají i první publikovaná data z jeho použití v běžné klinické praxi. V recentní retrospektivní studii, hodnotící účinnost, snášenlivost a lékové interakce v kohortě 45 dospělých a adolescentních farmakorezistentních pacientů sledovaných při léčbě CNB v průměru po dobu 10 měsíců, prokázali Elliott et al [9] dosažení bezzáchvatovosti u 16 % léčených jedinců. V malém souboru 27 dospělých pacientů s epilepsií a neurovývojovými poruchami léčenými

proLékaře.cz | 20.5.2024

v reálné klinické praxi po dobu půl roku dosáhla bezzáchvatovosti téměř polovina pacientů (konkrétně 48,2 %) [10]. Bezpečnost a dobrá snášenlivost CNB byly při respektování pomalé titrace léku prokázány jak v předregistračních randomizovaných klinických studiích, tak i v reálné praxi, přičemž nejčastějšími nežádoucími účinky CNB byly (podobně jako u většiny dostupných ASM) ospalost, závratě a únava [11]. Respektování pomalé titrace léku při zahájení léčby CNB je více než nutné i z důvodu prevence rozvoje závažné idiosynkratické reakce DRESS (rash, eozinofilie, lymfadenopatie a další systémová postižení), která byla ojediněle pozorována v úvodních fázích klinického testování CNB, avšak při pomalé (doporučené) titraci se již nevyskytla u žádného pacienta, a to dokonce ani u jedinců s polékovým rashem v anamnéze [9,11].

Zařazení do současné palety léčiv

Moderní farmakologická léčba epilepsie se vyznačuje poměrně vysokou účinností. Přesto, navzdory aktuální dostupnosti téměř třiceti protizáchvatových léků, zůstává stále asi třetina pacientů, u kterých bohužel není možné medikamentózně dosáhnout ultimátního cíle, tj. bezzáchvatovosti. Je to právě tato cílová skupina farmakorezistentních pacientů, která legitimizuje urgentní potřebu nového, bezpečného a vysoce účinného ASM. Léku, který by podobně jako svého času fenobarbital (1912), fenytoin (1938), karbamazepin (1965) či levetiracetam (2001) doslova změnil pravidla hry v léčbě epilepsie. I když je ještě brzy činit definitivní závěry stran CNB, dostupná data i první klinické zkušenosti naznačují, že právě CNB by se takovým přelomovým ASM mohl stát. Mohl by nabídnout reálnou naději na dosažení bezzáchvatovosti i u dosud farmakorezistentních pacientů. Zda tomu tak skutečně bude a CNB se stane prubířským kamenem farmakorezistence, nám ukáže již blízká budoucnost.

Dávkování

U dospělých jedinců je doporučená počáteční dávka CNB 12,5 mg denně, s postupnou titrací vždy v intervalech po dvou týdnech na 25, 50, 100, 150 a 200 mg/den (doporučená cílová dávka je 200 mg denně) (obr. 2). Na základě klinické odpovědi může být dávka zvýšena na maximálně 400 mg denně, v krocích po 50 mg/den každé 2 týdny [3].

Literatura

1. Latimer DR, Edinoff AN, Ruff RD et al. Cenobamate, a sodium channel inhibitor and positive allosteric modulator of GABAA ion channels, for partial onset seizures in adults: a comprehensive review and clinical implications. Neurol Int 2021; 13(2): 252–265. doi: 10.3390/neurolint13020026.

2. Darpo B, Sager PT, Xue H et al. A phase 1 clinical study evaluating the effects of cenobamate on the QT interval. Clin Pharmacol Drug Dev 2022; 11(4): 523–534. doi: 10.1002/cpdd.1077.

3. Summary of product characteristics. Ontozry (Cenobamate) Angelini Pharma S.p.A., 26. 3. 2021.

4. Roberti R, De Caro C, Iannone LF et al. Pharmacology of cenobamate: mechanism of action, pharmacokinetics, drug-drug interactions and tolerability. CNS Drugs 2021; 35(6): 609–618. doi: 10.1007/s40263-021-00819-8.

5. Chung SS, French JA, Kowalski J et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. Neurology 2020; 94(22): e2311–e2322. doi: 10.1212/WNL.0000000000009530.

6. Krauss GL, Klein P, Brandt C et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. Lancet Neurol 2020; 19(1): 38–48. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30399-0.

7. Sperling MR, Klein P, Aboumatar S et al. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. Epilepsia 2020; 61(6): 1099–1108. doi: 10.1111/epi.16525.

8. Sander L, Rosenfeld WE, Halford JJ et al. Long-term individual retention in cenobamate in adults with focal seizures: Pooled data from the clinical development program. Epilepsia 2022; 63(1): 139–149. doi: 10.1111/epi.17134.

9. Elliott T, Ridley-Pryor T, Gienapp AJ et al. Initial real-world experience with cenobamate in adolescents and adults: a single center experience. Pediatr Neurol 2022; 129: 19–23. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.01.001.

10. Connor GS, Williamson A. Effectiveness and safety of adjunctive cenobamate for focal seizures in adults with developmental disability treated in clinical practice. Epilepsy Behav Rep 2022; 18: 100533. doi: 10.1016/j.ebr.2022.100533.

11. Rosenfeld WE, Ferrari L, Kamin M. Efficacy of cenobamate by focal seizure subtypes: Post-hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study. Epilepsy Res 2022; 183: 106940. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106940.

12. Steinhoff BJ, Rosenfeld WE, Serratosa JM et al. Practical guidance for the management of adults receiving adjunctive cenobamate for the treatment of focal epilepsy – expert opinion. Epilepsy Behav 2021; 123: 108270. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108270.