

PERAMPANEL: APORTACIONES TERAPÉUTICAS EN EPILEPSIA 2 AÑOS DESPUÉS DE SU APROBACIÓN EN ESPAÑA

Perfil farmacológico de perampanel

Pharmacological profile of perampanel

P.J. Serrano Castro* y M.J. Aguilar Castillo

Unidad de Neurología, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

Desarrollo molecular y características químicas de perampanel

Perampanel (PER) es un fármaco antiepileptico (FAE) de nueva generación, fruto de una línea de investigación farmacoterapéutica destinada al desarrollo específico de moléculas antagonistas del receptor AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) del glutamato capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE); de esta manera se posibilita su utilización como fármacos activos en el sistema nervioso central (SNC) y con un perfil farmacocinético y de seguridad favorable. Esta premisa fue el punto de partida de Laboratorios Eisai, promotores de esta línea de investigación. Pertenece, por tanto, a esa nueva generación de FAE diseñados específicamente para desarrollar su efecto antiepileptico sobre una determinada diana terapéutica y según un mecanismo de acción preconcebido¹.

Con este objetivo se desarrolló una plantilla de cribado químico de alto rendimiento (*high-throughput screening*), destinada a seleccionar moléculas que fueran capaces de desplazar al glutamato de su sitio específico de unión a través de un mecanismo de antagonismo no competitivo. La variable dependiente utilizada durante las fases iniciales de desarrollo fue el grado de muerte neuronal mediada por la activación de los receptores AMPA del glutamato en los cultivos neuronales de ratas. El objetivo inicial, por tanto, no era el desarrollo específico de un FAE, sino de un fármaco con efecto neuroprotector a través de su actuación de modulación sobre los receptores AMPA del glutamato. De hecho, al principio se contempló la posibilidad de que el fár-

maco resultante se pudiera usar en otros escenarios neurológicos en los que la neuroprotección fuera especialmente relevante, como la fase aguda del ictus.

Los resultados iniciales de la línea de investigación farmacoterapéutica explicada condujeron a la síntesis de la molécula 2,4-difenil-4H-[1,3,4] oxadiazin-5-uno (fig. 1A), con potencialidad antagonista del receptor AMPA en los estudios preliminares.

A partir de esta molécula, los esfuerzos se centraron en modificaciones químicas capaces de aumentar su potencia sobre el receptor AMPA, mejorar su absorción por vía oral, así como su solubilidad en agua. Con esos objetivos, la estructura central de esa molécula inicial fue modificada hasta llegar a la formulación química del PER, que corresponde al 2-(2-oxo-1-fenil-5-piridin-2-il-1,2-dihidropiridin-3-il) benzonitrilo hidrato 4:3 (fig. 1B).

Mecanismo de acción

Estudios in vitro

Los estudios in vitro con PER, como era lógico en función de su proceso de desarrollo, demostraron posteriormente que se trataba de una molécula capaz de inhibir el incremento de la corriente de cationes intracelular (Na^+ y Ca^{2+} , fundamentalmente) mediada por AMPA en cultivos neuronales de corteza de rata². La magnitud de esta inhibición es similar con concentraciones de AMPA bajas o altas, lo que sugiere un bloqueo no competitivo de estos receptores³.

En contraste con esta fuerte acción sobre los receptores AMPA, los experimentos in vitro demostraron que el PER tenía nula o mínima actividad sobre el resto de receptores del glutamato, particularmente sobre los receptores NMDA^{2,3}.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedro.serrano.c@gmail.com (P.J. Serrano Castro).

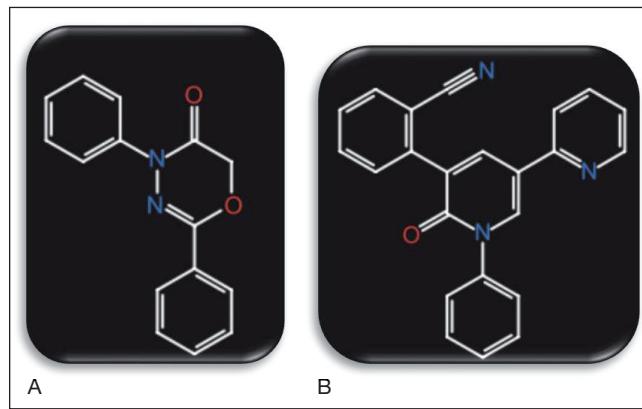


Fig. 1 A) Estructura química del 2,4-difenil- 4H-[1,3,4]oxadiazin-5-uno. B) Estructura química del 2-(2-oxo-1-fenil-5-piridin-2-il-1,2-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo (perampanel —PER—).

Otros estudios realizados ya sobre tejido hipocampal (y, por tanto, de especial interés en los mecanismos básicos de epileptogénesis) han demostrado que PER bloquea de forma selectiva la transmisión sináptica mediada por el receptor AMPA. Así, los potenciales postsinápticos excitadores evocados in vitro en el área CA1, a través de estímulos electrónicos de la vía colateral de Schaffer, fueron inhibidos de forma completa por PER⁴. Esta acción se consiguió con una concentración de PER muy inferior a la que necesitaba la molécula prototípico del antagonista AMPA no competitivo tradicionalmente conocida hasta la fecha, el GYKI 52466, y que había demostrado efecto antiepiléptico.

Resumiendo las conclusiones extraíbles de todos estos estudios, se puede afirmar que PER es una molécula que actúa como bloqueador no competitivo de los receptores AMPA del glutamato y que esta acción se ejerce de manera selectiva, evitando actuar sobre otros tipos de receptores glutamatéricos.

Estudios in vivo

Como ocurre con otros antagonistas de los receptores AMPA, también PER exhibe un amplio espectro de acción sobre diferentes modelos animales de crisis epilépticas (tabla 1).

El amplio espectro de acción sobre diferentes tipos de modelos animales diferencia a PER de otras categorías de

Tabla 1 Comparación de la eficacia del perampanel (PER) con otros fármacos antiepilépticos (FAE) en modelos animales de crisis epilépticas

| FAE | DBA/2 | MES ED ₅₀ (mg/kg) | PTZ ED ₅₀ (mg/kg) | 6 Hz |
|-----|-------|------------------------------|------------------------------|------|
| CBZ | 6,1 | 21 | > 100 | 50 |
| VPA | 160 | 460 | 350 | 34 |
| PER | 0,47 | 1,6 | 0,94 | 2,1 |

6 Hz: test de crisis psicomotoras a 6 Hz; CBZ: carbamacepina; ED₅₀: dosis estimada a la que el 50% de los animales está protegido; MES: test electroshock máximo; PTZ: test pentiniletenetrazol; VPA: ácido valproico.

Modificada de referencia 1.

FAE ampliamente usados en la farmacoterapia antiepiléptica, como es el caso de los bloqueadores de los canales del sodio, que son inactivos o mínimamente activos sobre los modelos de crisis generalizadas (v. gr. PTZ —test pentiniletenetrazol—) o modelos diferentes del *kindling* de crisis parciales (v. gr. 6 Hz —test de crisis psicomotoras de 6 Hz—). Además, en estos estudios, la actividad de PER sobre el modelo 6 Hz se mantuvo e incluso se incrementó cuando el FAE se utilizó en combinación con carbamacepina (CBZ), fenoitoína (PTH) y ácido valproico (VPA), lo que sugiere una acción sinérgica con este tipo de moléculas que también se intuye en los resultados de los ensayos clínicos⁵⁻⁷. Estos hallazgos entroncan de forma directa con los postulados clínicos de la politerapia racional, que sugiere utilizar combinaciones de FAE con diferentes mecanismos de acción.

También se ha evaluado la eficacia de PER en modelos de epilepsia crónica. Así, en modelos de rata con epilepsia límbica-*like* inducida por *kindling*, el PER, a dosis de 10 mg/kg, fue capaz de reducir la duración de las descargas críticas electrográficas evocadas tras un estímulo eléctrico y, a dosis de entre 5 y 10 mg/kg, produjo una reducción en la gravedad y duración de las crisis.

Sin embargo, PER no tiene actividad sobre modelos de crisis de ausencias (modelo GAERS) a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg^{2,8}, algo que es conocido también para el resto de las moléculas con actividad antagonista del receptor AMPA.

En función de los resultados de los estudios sobre modelos animales que evalúan la eficacia de PER, se puede concluir que se trata de una molécula con un extenso espectro de acción antiepiléptica, que incluye modelos de crisis parciales y generalizadas, con la única excepción de modelos de crisis de ausencia. La acción sobre modelos en los que otros FAE no han mostrado eficacia, junto a su novedoso mecanismo de acción, sustenta desde un punto de vista teórico la postulación de PER como una molécula con gran potencialidad sinérgica con otros FAE.

Absorción

PER es rápido y completamente absorbido por el tracto digestivo, con una biodisponibilidad por vía oral cercana al 100%. En sujetos sanos, el tiempo de máxima concentración (T_{max}) es de 1 h (rango: 0,5-10)¹⁰, mientras que en pacientes epilépticos se ha reportado un T_{max} de entre 0,5 y 2 h, sin que se evidencie un fenómeno de primer paso^{9,11}.

El sitio de absorción de PER, presumiblemente, está situado en el tracto gastrointestinal superior y la absorción se produce según un patrón lineal que se mantiene en un amplio rango de dosis (entre 0,2 y 36 mg). Además, no se han demostrado fenómenos de autoinducción o autoinhibición de su propio metabolismo¹⁰, por lo que la concentración plasmática de PER es directamente proporcional a la dosis^{12,13}.

La administración de PER acompañado de comidas con alto contenido en grasa puede disminuir discretamente la absorción, aumentando los T_{max} (hasta 2-3 h) y disminuyendo la concentración máxima (C_{max}) entre un 28 y un 40%¹⁰. A pesar de ello, en estos experimentos el área bajo la curva de absorción no se vio afectada por la administración concomitante con comidas, por lo que se puede afirmar que, en términos globales, PER no ve afectada su absorción cuando se administra con comidas⁹.

Distribución

El volumen aparente de distribución de PER en personas sanas es de aproximadamente 1,1 l/kg¹⁰, lo que es consistente con la distribución de PER en la cantidad total de agua corporal. En cuanto a su distribución específica por órganos, los estudios animales muestran una distribución amplia y homogénea por los diferentes órganos incluyendo, lógicamente, el cerebro.

PER es soluble plenamente en N-metil-pirrolidona y prácticamente insoluble en heptano y en agua. Esta última característica lo hace capaz de atravesar la BHE y, por tanto, de llegar a su sitio específico de acción en el SNC.

Estudios *in vitro* sobre cultivos celulares han demostrado que las principales proteínas transportadoras de fármacos a través de la BHE (glucoproteína P, *breast cancer resistance protein*) no se unen a PER.

La eliminación también se produce de manera rápida del SNC¹⁰.

Unión a proteínas plasmáticas

PER se une en un 95-96% a proteínas plasmáticas, y solo queda un porcentaje de aproximadamente un 5% de PER libre en plasma. Otros fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas, como es el caso del VPA, podrían desplazar de su unión al PER y aumentar la proporción de concentraciones libres del fármaco causando neurotoxicidad y otros efectos adversos. En cualquier caso, este efecto solo adquiere relevancia clínica en el caso de fármacos con una alta tasa de extracción hepática, y PER no pertenece a este grupo¹¹.

Metabolismo

PER se metaboliza en más del 90% en el hígado a través de un proceso de oxidación y posterior glucuronidación¹². Estudios *in vitro* muestran que la ruta metabólica oxidativa principal de PER se realiza a través del sistema de los citocromos P450, y las isoenzimas más involucradas son el CYP3A4 y el CYP3A5¹³.

La figura 2 muestra las rutas metabólicas, así como los principales metabolitos de PER.

En modelos animales, PER no modificado fue siempre la molécula que con mayor proporción se detectó en plasma, aunque pequeñas cantidades del resto de los metabolitos se podían observar en la circulación. En estudios humanos, estas cantidades de metabolitos fueron incluso inferiores. Aunque algunos de ellos mostraron capacidad para inhibir a los receptores AMPA, sus potencias inhibitorias fueron inferiores a las de la molécula original. Así, los componentes M1, M3, M4, M5 y M7 fueron entre 3 y 44 veces más débiles como antagonistas del receptor de AMPA que PER. M2 no mostró capacidad para inhibir la corriente intracelular de calcio.

Considerando las bajas concentraciones observadas para todos los metabolitos y sus potencias inhibitorias sobre los receptores AMPA, se puede asumir que la contribución de los metabolitos de PER a su actividad terapéutica es prácticamente despreciable.

Eliminación

La velocidad estimada de aclaramiento de PER es de 10,9 ml/min¹³. Esta velocidad no difiere sustancialmente entre personas sanas y pacientes epilépticos. Ni el tiempo ni la dosis total parecen tener capacidad para modificar el aclaramiento, lo que indica la ausencia de un efecto de autoinducción del fármaco.

En los ensayos clínicos de fase III se demostró que el aclaramiento tampoco se ve afectado por valores extremos de edad, de lo que se podría concluir que estrategias de titulación similares se podrían utilizar en este fármaco, independientemente de la edad.

Vida media

Como término medio, la vida media de eliminación (Vm) de PER se sitúa alrededor de las 105 h, que es la más larga de todos los FAE comercializados¹². Hay que decir que los estudios disponibles *in vivo* demostraron una amplia variabilidad interindividual en estos datos. Es posible que esta variación individual se pueda deber a cambios en la inducción hepática secundarios a diferencias en la dieta (v. gr. consumo de alcohol o tabaco).

Sin embargo, típicamente la concentración plasmática de PER desciende antes de las 12 h tras la toma y, a partir de ahí, se elimina muy lentamente, de forma que a largo plazo, aunque sigue existiendo PER en plasma, las concentraciones son muy bajas. La implicación de esta cinética de eliminación especial es que, aunque la Vm real sea muy larga, la Vm efectiva (entendiendo como tal aquella en la que las concentraciones plasmáticas del fármaco son suficientes para mantener su efecto antiepileptico) es bastante más corta. De esta manera se puede afirmar que la Vm efectiva de PER se sitúa en torno a las 48 h.

Otro dato de importancia clínica es que la Vm de PER no se afecta por la dosis ni por el número de dosis, por lo que no existe un fenómeno de acumulación de PER.

Un detalle de importancia clínica es que en PER, dadas las características de eliminación que se acaban de comentar, la cantidad de fármaco eliminado entre las dosis es relativamente escasa, de forma que la pérdida de una dosis no supone a priori un descenso significativo en los valores plasmáticos. Esto podría evitar las consecuencias letales que la falta de adherencia terapéutica ha demostrado en el manejo del epiléptico crónico. En este sentido se ha demostrado que los fallos de adherencia pueden incrementar el riesgo de sufrir crisis en pacientes epilépticos hasta en un 21%¹⁴. También se sabe que los FAE, con una administración en dosis única diaria y, en general, los regímenes terapéuticos más sencillos mejoran la adherencia¹⁵. Las características farmacocinéticas de PER hacen de él una molécula ideal para garantizar, en la medida de lo posible, el cumplimiento terapéutico por 2 razones: su larga vida media, que permite su uso en una sola dosis diaria, y el escaso impacto farmacológico que tiene el olvido de una toma sobre los valores plasmáticos. En cualquier caso, la verdadera relevancia clínica de este detalle farmacológico debe ser evaluada en la práctica clínica.

Otra ventaja posible de la farmacocinética de eliminación de PER es que, al contrario de lo que ocurre con otros

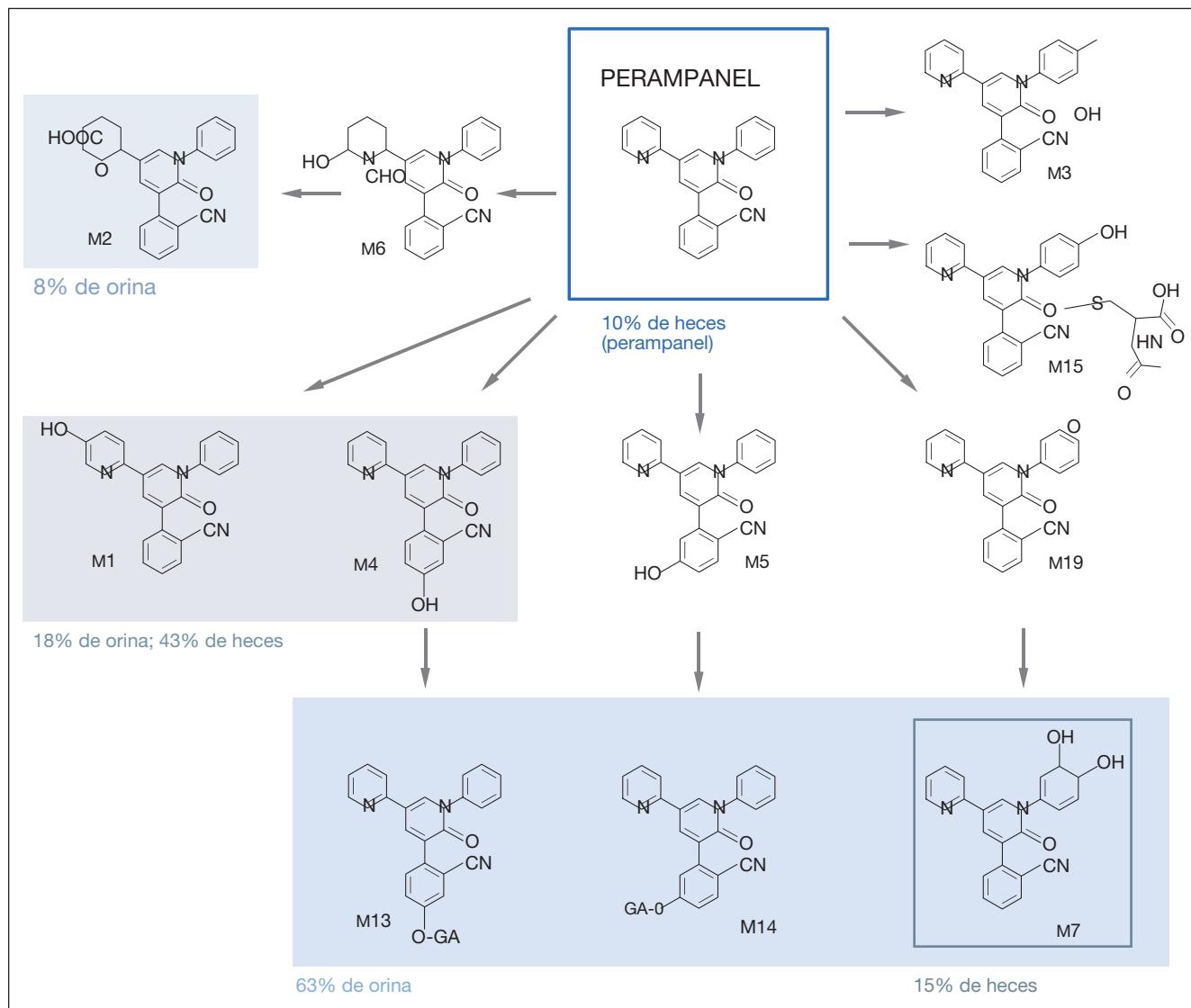


Fig. 2 Metabolitos del perampanel —PER— (2-[2-oxo-1-fenil-5-piridin-2-il-1,2-dihidropiridin-3-il] benzonitrilo). Adaptada de referencia 13.

FAE con V_m más corta, se podría suspender de forma brusca en caso de necesidad, ya que, incluso en este caso, el descenso de los valores plasmáticos se producirá de manera gradual¹².

Los valores estables de PER en plasma y el equilibrio entre fármaco ingerido y eliminado se suelen alcanzar entre el décimo y el decimonoveno días de tratamiento¹⁶.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población en rangos extremos de edad

La eficacia y seguridad de PER no se ha estudiado en pacientes menores de 12 años. Sí existen estudios extraídos de los datos de los ensayos clínicos de fase III que incluyeron población adolescente (entre 12 y 17 años)¹⁷. Este subanálisis muestra que no hay diferencias significativas en esta población específica en cuestiones relacionadas con su farmaco-

cinética y farmacodinámica respecto del resto de los sujetos de estudio; por tanto, para este grupo de edad son válidas las principales consideraciones que se han realizado hasta el momento.

Con respecto a la población con edad por encima de los 65 años, tampoco los estudios disponibles han demostrado diferencias significativas en absorción, C_{max} , V_m o velocidad de aclaramiento¹².

Pacientes con afectación de la función renal

No existen estudios que analicen específicamente el efecto de la función renal sobre la farmacología de PER. Dado que su metabolismo es preferentemente hepático, sin embargo, es de esperar que la afectación de la función renal tenga un impacto limitado.

En los ensayos clínicos de fase III, el aclaramiento de PER se redujo en un 27% en pacientes que tenían un aclaramiento de creatinina entre 50-80 ml/min¹⁰. En estos pacientes

no se precisa un ajuste de dosis. Dada la ausencia de datos en personas con afectación de la función renal moderada o grave, en estos pacientes no se recomienda el uso de PER.

Pacientes con afectación de la función hepática

En pacientes con afectación hepática ligera (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) se produce un descenso de la concentración plasmática máxima en un 30 y un 21%, respectivamente, respecto de los sujetos normales¹⁸. En ambos casos, además, se produjo una prolongación significativa de la V_m.

Sin embargo, la concentración de PER libre se ve mínimamente afectada en casos de afectación ligera o moderada de la función hepática, por lo que la dosis total no debe ser ajustada.

La prolongación de la V_m, no obstante, hace que el estado de equilibrio tarde más en alcanzarse que en sujetos sanos, por lo que sería prudente en estos pacientes que la titulación se produzca con escaladas de dosis más lentas (v. gr. a intervalos de 2 semanas)¹².

Interacciones farmacocinéticas de perampanel

Estudios in vitro han demostrado que PER a altas concentraciones (> 30 µmol/l) es capaz de inhibir en más del 40% la función del CYP2C8 y del UGT1A9. Sin embargo, prácticamente no afecta a otras isoenzimas, tanto del citocromo como del sistema de glucuroniltransferasa, como CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, UGT1A1, UGT1A4 o UGT1A6¹⁹.

En sentido contrario, en hepatocitos cultivados, PER también a altas dosis ha demostrado ser capaz de inducir la actividad del CYP3A4, CYP2B6, UGT1A1 y UGT1A4. No se ha demostrado inducción sobre el CYP1A2.

A dosis terapéuticas no se espera, por tanto, un efecto significativo sobre la función de las principales enzimas involucradas en el metabolismo de los FAE.

No obstante, dado que PER es sustrato del CYP3A4, isoenzima susceptible de ser inducida e inhibida por otros FAE, PER puede interaccionar por este mecanismo con relativa frecuencia.

Interacciones con otros fármacos antiepilepticos

Los datos extraídos de los ensayos clínicos de fase III permiten intuir qué ocurre en la práctica clínica cuando PER se combina con algunos de los principales FAE disponibles. Los resultados se muestran en la tabla 2.

PER disminuyó significativamente a su dosis máxima las concentraciones de CBZ, clobazam, lamotrigina y VPA, pero en todos los casos la diferencia tuvo escasa magnitud (menos del 10% de las concentraciones plasmáticas de estos FAE), por lo que no se espera que estas variaciones tengan expresión clínica.

Una interacción más relevante cuantitativamente fue la registrada con oxcarbacepina (OXC), cuya concentración plasmática puede incrementarse hasta un 35% en presencia de PER. Sin embargo hay que tener en cuenta que el principio activo de la OXC es la 10-OH-carbazepina, que no se cuantificó⁹.

Tabla 2 Principales interacciones constatadas en estudios in vivo entre perampanel (PER) y fármacos antiepilepticos (FAE)

| FAE | Influencia del FAE sobre la concentración del PER | Influencia del PER sobre la concentración del FAE |
|-----|---|---|
| CBZ | Descenso del AUC del 67% | Descenso < 10% |
| CLB | No influye | Descenso < 10% |
| CLN | No influye | No influye |
| LTG | No influye | Descenso < 10% |
| LEV | No influye | No influye |
| OXC | Descenso del AUC del 50% | Incremento 35% |
| PB | No influye | No influye |
| PTH | Descenso del AUC del 50% | No influye |
| TPM | Descenso del AUC del 20% | No influye |
| VPA | No influye | Descenso < 10% |
| ZNS | No influye | No influye |

AUC: área bajo la curva; CBZ: carbamacepina; CLB: clobazam; CLN: clonacepam; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbacepina; PB: fenobarbital; PTH: fenitoína; TPM: topiramato; VPA: ácido valproico; ZNS: zonisamida.

Modificada de referencia 13.

Pero la interacción de mayor probable repercusión clínica es la que se establece cuando la CBZ se añade a un paciente en tratamiento con PER, consecuencia de su acción sobre el CYP3A4. En los ensayos clínicos de fase III con PER, la CBZ produjo un incremento del aclaramiento de PER en un 167%, llevándolo a cifras de más de 33 ml/min.

Con menor magnitud, este efecto también se ha visto con FAE como OXC y PTH, lo cual puede tener relevancia clínica. En mucha menor medida sucede con topiramato.

Interacciones con otros fármacos

Existe un estudio abierto que analiza específicamente la interacción de PER con anticonceptivos orales (ACO)¹⁰. En concreto se estudia el efecto de la adición de etinilestradiol (30 µg) y levonorgestrel (150 µg) sobre la farmacocinética de PER administrado en dosis de 6 mg diarios, sin que se demuestren efectos significativos. No existen, por tanto, evidencias científicas que apunten a una interacción indeseable entre PER, al menos a dosis < 12 mg, y ACO, aunque dicha afirmación debe confirmarse con estudios ulteriores. A dosis de 12 mg, PER reduce la exposición a levonorgestrel en un 40%.

Interacciones farmacodinámicas de perampanel

Existen evidencias de interacción farmacodinámica con bloquedores de los canales del sodio, como la CBZ, medidas a través de escalas de sedación¹⁰.

Estos estudios muestran una puntuación de sedación de la combinación PER (2 mg) + CBZ (300 mg) en una sola dosis superior a la de cada una de las medicaciones administradas por separado.

Tabla 3 Resumen de las características farmacológicas del perampanel (PER)

| Característica | Valor | Comentario |
|---------------------------------------|---|--|
| Absorción | T_{max} : 0,5-2 h | Absorción muy rápida |
| Influencia de la comida | Retraso del T_{max} a 2-3 h Descenso de la C_{max} en el 28-40% | Las comidas pueden retrasar la absorción, pero no disminuyen la extensión de esta |
| Biodisponibilidad | 100% | |
| Unión a proteínas plasmáticas | 95% | Puede haber susceptibilidad a interacciones con FAE con alta unión a proteínas. Sin embargo, no se espera que esta interacción sea significativa desde el punto de vista clínico |
| Distribución | 1,1 l/kg | |
| Cinética | Lineal | |
| Tiempo hasta concentraciones estables | 10-19 días | |
| Metabolismo | Vía CYP450 preferente | Los metabolitos son prácticamente inactivos |
| Ruta de eliminación | 30% orina; 70% heces | |
| Potencial de interacción | Aumento de la velocidad de aclaramiento cuando se combina con fármacos metabolizados por CYP3A4 con dosis > 8 mg de PER | |

C_{max} : concentración máxima; FAE: fármacos antiepilépticos; T_{max} : tiempo de máxima concentración.

Modificada de referencia 13.

También se ha demostrado una interacción farmacodinámica significativa con el alcohol, que se manifiesta con datos de afectación psicomotora que se presentan de manera aditiva o supraaditiva sobre los propios del alcohol de forma aislada¹⁰.

Los ensayos de fase III sugieren que la combinación PER + levetiracetam podría incrementar la posibilidad de desarrollar fatiga, que la combinación PER + fenobarbital podría incrementar la posibilidad de desarrollar irritabilidad y que la combinación PER + OXC podría disminuir el apetito como expresión de posibles interacciones farmacodinámicas entre estos fármacos²⁰.

Conclusiones

- PER es un fármaco diseñado de forma propositiva dentro de una línea de investigación que buscaba una molécula con capacidad antagonista sobre los receptores AMPA del glutamato. La ingeniería farmacológica permitió la mejora de sus características químicas, mejorando su absorción oral, su solubilidad (aumentando su capacidad de distribución) e incrementando su potencia antiepiléptica. Este mecanismo de acción lo convierte en una molécula única en nuestro arsenal terapéutico y abre la posibilidad de su combinación con otros FAE siguiendo los principios básicos de politerapia racional.
- Los estudios disponibles lo califican como un fármaco con amplio espectro de acción sobre modelos de epilepsia animal, lo que sugiere también un amplio espectro de uso en diferentes tipos de crisis epilépticas.
- Desde el punto de vista farmacológico se caracteriza por su rápida y completa absorción por vía oral, con escasa

influencia de la asociación con comidas y, sobre todo, por su prolongada V_m , que hace que se pueda administrar como un FAE de dosis única diaria. Además, sus especiales características de eliminación hacen que el olvido puntual de dosis tenga escaso impacto sobre los valores plasmáticos.

- Se une ampliamente a proteínas plasmáticas y su metabolismo es preferentemente hepático, a través del sistema de isoenzimas de los citocromos y de la glucuroniltransferasa, sobre las que puede tener efectos funcionales, lo que puede suponer problemas de interacción con otros FAE como el VPA. Ello también hace que haya que prestar atención a posibles interacciones con otros sustratos de estos sistemas enzimáticos.

En la tabla 3 se expone un resumen de las principales características farmacológicas de PER.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rogawski M, Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand.* 2013;127:19-24.
2. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:1331-40.

3. Rogawski MA, Chen C-Y, Matt L, Hell JW. Blocking mechanism of the AMPA receptor antagonist perampanel. Annual Meeting American Epilepsy Society. 2012. Abs 1.013. Disponible en: <http://www.aesnet.org/>
4. Ceolin L, Bortolotto ZA, Bannister N, Collingridge GL, Lodge D, Volianskis A. A novel anti-epileptic agent, perampanel, selectively inhibits AMPA receptor-mediated synaptic transmission in the hippocampus. *Neurochem Int.* 2012;61:517-22.
5. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology.* 2012;79: 589-96.
6. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia.* 2013;54:117-25.
7. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology.* 2012;78:1408-15.
8. Kaminski RM, Van Rijm CM, Turski WA, Czuczwar SJ, Van Luijtenaar G. AMPA and GABAB receptor antagonists and their interaction in rats with a genetic form of absence epilepsy. *Eur J Pharmacol.* 2001;430:251-9.
9. Fycompa SPC. Perampanel (Fycompa). Summary of product characteristics. Updated 13 November, 2013 [consultado 21-4-2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf
10. US Food and Drug Administration FDA. Clinical pharmacology review. Reference ID: 3205587. 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM332052.pdf>
11. European Medicines Agency EMA. Perampanel (Fycompa): assessment report (EMA/424476). 2012 [consultado 21-4-2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130839.pdf
12. Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new anti-epileptic drug perampanel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia.* 2015;56:12-27.
13. Data on file PER083. Pharmacokinetic parameters from a population PK analysis of pooled data from Phase I studies. Hatfield, Hertfordshire, UK: Eisai Ltd.; 2014.
14. Manjunath R, Davis KL, Candrilli SD, Ettinger AB. Association of antiepileptic drug nonadherence with risk of seizures in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;14:372-8.
15. Serrano-Castro PJ, Pozo-Muñoz C, Alonso-Morillejo E, Martos-Méndez MJ, Bretones-Nieto B. [Factors linked to adhesion to treatment in patients with refractory and non-refractory epilepsy]. *Rev Neurol.* 2011;53:721-8.
16. Data on file PER087. Effective half-life of perampanel. Eisai Ltd.; June 2014.
17. Conry J, Lagae L, Yang H, et al. Interim analysis of efficacy and safety of adjunctive perampanel in the adolescent population in the extension phase of the double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies in patients with refractory partial-onset seizures. Poster presented at the 41st Annual Meeting of the Child Neurology (AACN) Society. Huntington Beach, CA, USA; October 31-November 3, 2012. Abstract E-19.
18. US Food and Drug Administration FDA. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). Reference ID: 3206870. 2012.
19. Fycompa USPI. Perampanel (Fycompa) US prescribing information. Revised October 2013.
20. Gidal BE, Ferry J, Majid O, Hussein Z. Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmacoresistant partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2013;54:1490-7.