



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



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

Perampanel: revisión clínica de una nueva opción para el tratamiento de la epilepsia focal

**Perampanel: clinical review of a new option for the treatment
of focal epilepsy**

J. Salas-Puig* y M. González-Cuevas

Unidad Transversal de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Introducción

Los denominados nuevos antiepilepticos constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que comparten la eficacia sobre las crisis parciales en pacientes con epilepsia y pueden tener diferentes mecanismos de acción. Precisamente, el distinto mecanismo de acción sobre el sistema nervioso central hace que nuevos fármacos con mecanismos novedosos tengan el atractivo de demostrar su efectividad en la práctica clínica. Uno de los nuevos fármacos con un mecanismo de acción diferente a los previos es perampanel (PER)^{1,2}.

PER fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency) en agosto de 2012 y en España comenzó a comercializarse en enero de 2014. El presente capítulo pretende resumir los principales datos publicados sobre la práctica clínica con PER desde el inicio de su comercialización, así como ofrecer algunas recomendaciones para su mejor uso y manejo.

Resumen del desarrollo clínico de perampanel

El desarrollo clínico de PER se basó en 3 ensayos fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en

más de 1.200 pacientes muy farmacorresistentes (la tercera parte tomaba hasta 3 antiepilepticos en politerapia). La tasa de respondedores fue del 29-35% con una dosis de PER 4-12 mg/día. En dichos estudios se observó una proporción mayor de respondedores en el caso de crisis parciales secundariamente generalizadas, alcanzando el 49-61%³⁻⁵. Los efectos adversos (EA) más frecuentes fueron mareo (16-43%), somnolencia (9-18%), cansancio (8-12%) e irritabilidad (4-12%)^{6,7}. Durante los ensayos clínicos fase III no se objetivaron anomalías en los parámetros analíticos y tampoco en el electrocardiograma.

Un estudio de extensión que incluyó 1.216 pacientes procedentes de los ensayos clínicos objetivó una tasa de retención del 58,5% tras 18 meses de media de tratamiento con PER. La tasa de respondedores se mantuvo entre el 46-60% (en los pacientes tratados durante más de 2 años, n = 337) y se observó un 5,3% de pacientes libres de crisis durante 12 meses. Los EA ocurridos en $\geq 10\%$ de los pacientes fueron: mareos, somnolencia, dolor de cabeza, fatiga, irritabilidad y aumento de peso. Solo los mareos y la irritabilidad causaron la interrupción de la medicación en más del 1% de los pacientes (el 3,9 y el 1,3%, respectivamente)⁸.

En este mismo estudio de extensión, el porcentaje de reducción de la frecuencia de las crisis secundariamente generalizadas (CSG) osciló entre el 77% a los 9 meses (n = 422) y el 90% a los 2 años de tratamiento (n = 141)⁸. La elevada respuesta a las CSG que se observó en estos estudios iniciales, corroborada por la eficacia demostrada en los estudios de práctica clínica, sugiere la necesidad de estudiar

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiersalaspuig@gmail.com (J. Salas-Puig).

la efectividad en otros tipos de crisis. En este sentido, el estudio fase III publicado recientemente por French et al⁹ demostró una eficacia elevada de PER en pacientes con crisis tónicoclónicas generalizadas (CTG) en el contexto de una epilepsia generalizada idiopática, lo cual abre la perspectiva de que PER pueda comportarse como un antiepiléptico de amplio espectro⁹.

Eficacia y tolerabilidad de perampanel en la práctica clínica

En los estudios abiertos se han confirmado prácticamente los mismos datos que los publicados en los estudios controlados. En una serie multicéntrica analizada en Alemania y Austria se observó un 48% de respondedores en crisis parciales complejas y un 14,5% permaneció libre de crisis durante 6 meses sobre un total de 281 pacientes. La dosis media de PER fue 8,7 mg/día (2-15 mg). En cuanto a efectos secundarios, los principales fueron: somnolencia (24,6%) y mareos (19,6%), seguidos de ataxia (3,9%), agresividad (2,8%), náuseas (2,5%) e irritabilidad (2,1%)¹⁰.

Un estudio británico en 47 pacientes tratados con PER con una dosis media de 8 mg/día mostró una tasa de respondedores del 28% y una tasa de retención del 55%. Se observó conducta agresiva en 2 pacientes, ideas suicidas en otros 2 y en 1 paciente los 2 tipos de conducta¹¹.

En un reciente estudio multicéntrico realizado en Gran Bretaña e Irlanda se analizaron 310 pacientes de manera retrospectiva. El 3,5% de los pacientes permaneció libre de crisis y la tasa de retención fue del 47,6% a los 12 meses. Al final del seguimiento (18 meses), la tasa de respondedores fue del 57,5% para las crisis tónicoclónicas, el 57,4% en las crisis parciales complejas y el 43,8% para las crisis parciales simples. Los EA más comunes fueron la sedación, los cambios en el comportamiento/perturbación de ánimo, los mareos y la falta de equilibrio¹².

La proporción de pacientes que queda libre de crisis considerando todos los estudios publicados hasta este momento es del 22%¹³. La tabla 1 resume las principales series publicadas a nivel mundial con PER; destacan los datos de eficacia, tolerabilidad y la tasa de retención (tabla 1).

La mayor serie publicada hasta la fecha es la que recoge Villanueva et al¹⁴ en el denominado estudio FYDATA, que analiza retrospectivamente los datos de 18 centros hospitalarios de toda España. La serie consta de 464 pacientes altamente refractarios tratados con PER de manera adyuvante durante al menos 1 año de seguimiento. En esta serie, la dosis media de PER a los 12 meses fue 6,9 mg (rango: 2-12 mg) y la tasa de retención del 60,6% (281 pacientes). Del total de pacientes que completaron los 12 meses con PER, el 10,3% de ellos estaba libre de crisis y el 40,2% resultó ser respondedor. Se observó una eficacia estadísticamente significativa en pacientes con CTG (el 75%

Tabla 1 Resumen de todas las series clínicas publicadas en tratamiento con perampanel

País	n	Dosis media (rango)	Diseño	Tiempo de observación	Tasa de respondedores (%)	Pacientes libres de crisis (%)	Tasa de retención (%)	Efectos adversos (EA)
Alemania y Austria	281	7,7 mg (4-15 mg)	Transversal, observacional. Nueve centros	6 meses*	50	15	60	Todos los EA: 52,0% Somnolencia: 24,6% Mareo: 19,6% Ataxia: 3,9% Agresión: 2,8% Náusea: 2,5% Irritabilidad: 2,1%
Alemania (Kork)	74	8,8 mg (4-14 mg)	Prospectivo observacional	6 meses*	46	14	70	Todos los EA: 40/74 (54%) Somnolencia: 31/74 (42%) Mareo: 13/74 (18%) Ataxia, irritabilidad, caídas, enlentecimiento cognitivo y depresión en casos aislados
Dinamarca	22	(2-8 mg)	-	8 meses	9	9	68	Fatiga: 8/22 (33,3%) Agresividad: 5/22 (22,7%) Mareo: 4/22 (18,1%) No EA: 9/22 (40,9%)
Escocia	22	Mediana 4 mg (4-12 mg)	Prospectivo observacional	6 meses	18	4,5	58,5	Todos los EA: 15/22 (68,2%) Depresión: 3/22 (13,6%) Ganancia peso: 3/22 (13,6%) Irritabilidad: 2/22 (9,0%) Agresión: 1/22 (4,5%) Paranoia: 1/22 (4,5%)

(Continúa)

Tabla 1 Resumen de todas las series clínicas publicadas en tratamiento con perampanel (cont.)

País	n	Dosis media (rango)	Diseño	Tiempo de observación	Tasa de respondedores (%)	Pacientes libres de crisis (%)	Tasa de retención (%)	Efectos adversos (EA)
Canadá	9	4 mg: 1/9 6 mg: 1/9 (programa de acceso especial) 12 mg: 7/9	Prospectivo	3 años	-	22	89	Mareo: 1/9 Caídas: 1/9 Pérdida peso: 1/9 Intervalo QT prolongado: 1/9
Bristol, UK	60	6 mg mediana (2-12 mg)	Retrospectivo observacional	14 meses	27 27% (CSG) 27% (CP)	17	75	Todos los EA: 37% Mareo: 27% Desequilibrio: 17% Cambios comportamentales: 8%
Cornwall, UK	24	(2-6 mg)	Retrospectivo observacional	16 meses	89% (CSG) 75% (CP)	8	75	Desequilibrio: 6/24 (25%) Mareo: 4/24 (17%) Cambios comportamentales: 4/24 (17%)
Leeds, UK	39	-	-	-	50% (CTG) 45% (CP)	2,6	70	Sedación: 46% Mareo: 18% Desequilibrio: 15% Dolor de cabeza: 10% Agresión: 10%
Birmingham, UK	16	(4-12 mg)	Retrospectivo	7-285 días	19	0	44	Cambios comportamentales: 37% Sedación: 18,8% Mareo: 18,8% Desequilibrio: 12,5%
Manchester, UK	30	8 mg mediana (2-12 mg)	Retrospectivo observacional	-	26	0	63	Mareo: 8/30 (26,6%) Sedación: 7/30 (23,3%) Cambios comportamentales: 6/30 (20%) Desequilibrio: 5/30 (16,7%) Confusión: 4/30 (13,3%)
Gales, UK	36	-	3 centros	134 días (6-431 días)	67	0	75	Todos los EA: 16/36 (44%)
Irlanda	20	-	Retrospectivo observacional	3-12 meses	35	0	50	Todos los EA: 11/20 (55%) Fatiga: 7/11 Cambios comportamentales: 6/11
España (FYDATA)	464	6,9 mg (2-12 mg)	Retrospectivo observacional	12 meses	40,2	10,3	60,6	Mareo: 2/11 Todos los EA: 62,9% Mareo: 23,2% Somnolencia: 19,8% Irritabilidad: 17,9%

CP: crisis parciales; CSG: crisis con generalización secundaria; CTG: crisis tonicoclónicas generalizadas.

*Los pacientes habían estado en tratamiento durante al menos 6 meses y el período de valoración de la eficacia fue de 3 meses.

Adaptada de referencia 13, incluyendo datos de la serie española FYDATA^{13,14}.

de reducción en el número medio de crisis mensuales) (tabla 1; fig. 1).

Respecto a los datos de tolerabilidad del estudio FYDATA, se reportaron EA en el 62,9% de los pacientes al final del primer año. Mayoritariamente fueron leves (25,3%) y moderados (29,1%); el 10,3% se consideraron graves. Los EA más frecuentes fueron mareo (23,2%), somnolencia (19,8%) e irritabilidad (17,9%)¹⁴.

Perampanel en poblaciones especiales

Pacientes ancianos

El análisis de eficacia de PER en los estudios fase III en mayores de 65 años mostró un índice de respuesta similar al de los más jóvenes¹⁵. En la práctica clínica habitual, un reciente estudio analizó la efectividad de PER en 20 pacientes

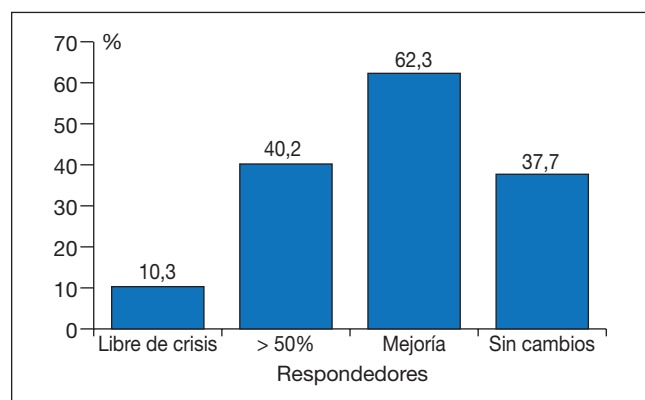


Fig. 1 Datos de eficacia de la serie FYDATA, con seguimiento de pacientes a 1 año. Adaptada de referencia 14.

ancianos y mostró que el 75% mantenía el tratamiento al cabo de 57 meses y que el 35% permanecía libre de crisis. En dicho estudio se comparaban con un grupo de pacientes menores de 65 años y los autores observaron una mejor tolerabilidad en los ancianos, quizá por utilizar una dosis menor del fármaco (de 2 a 8 mg/día).

La serie española FYDATA analizó también la eficacia y tolerabilidad de pacientes mayores de 65 años tratados con PER adyuvante (25 pacientes), mostrando, tras 1 año de seguimiento, una tasa de respuesta del 36% (frente al 23,6% en los adultos) y una tasa de libertad de crisis del 20%, que mostró una diferencia estadísticamente significativa respecto a la población más joven (6,5%; $p = 0,01$)¹⁴.

A partir de estos datos se recomienda en el anciano una escalada de dosis incluso más lenta y valorar la eficacia al llegar a 4 mg/día antes de incrementar la dosis¹³.

Pacientes adolescentes

Al analizar la efectividad de PER en pacientes adolescentes (12-18 años) en los estudios fase III y los estudios de extensión a 1 año, se observó una mayor eficacia en las CSG, con resultados comparables a los pacientes en edad adulta (tasa de respondedores en adolescentes del 63,9% en CSG, $n = 36$). Tras 1 año de tratamiento (fase III + extensión), se observó una tasa de respondedores para todas las crisis del 39% en adolescentes, frente al 46,9% en población adulta¹⁶.

En este mismo estudio, el perfil de tolerabilidad de PER en adolescentes fue, en general, bueno y comparable a los EA observados en la población adulta, aunque en población adolescente parece existir una mayor tasa de irritabilidad. La incidencia de agresividad en pacientes tratados con PER fue mayor en la población adolescente comparada con la población global, aunque la mayoría de los EA relacionados con la agresividad se consideraron leves o moderados. Los pacientes adolescentes tratados con PER y sus cuidadores deben estar al tanto de la posibilidad de observar reacciones adversas relacionadas con un comportamiento agresivo¹⁶.

En relación con los estudios en práctica clínica con adolescentes, Biró et al¹⁷ publicaron su serie en el año 2015, con 58 pacientes que cursaban edades entre los 2 y los 17 años. Muchos de los pacientes, por tanto, eran menores de 12 años, edad de inicio indicada para PER. En esta serie retrospectiva de niños y adolescentes con epilepsias alta-

mente refractarias, la tasa de respondedores tras 3 meses de terapia adyuvante con PER fue del 31% (18/58). Cinco pacientes alcanzaron un control total de las crisis y otros 5 tuvieron un agravamiento de estas. Los EA más comunes fueron los reportados en los estudios clínicos, fundamentalmente fatiga y cambios comportamentales, mostrando un perfil de tolerabilidad aceptable¹⁷.

En España, una serie retrospectiva de 25 pacientes adolescentes (12-18 años) con epilepsias de origen focal altamente refractarias mostró una tasa de respondedores del 65,2% a los 3 meses y un 13% de pacientes libres de crisis. La tasa de retención a los 3 meses fue del 80% y la dosis media de PER de 6,6 mg/día. En esta serie se reportaron EA en el 65% de los pacientes, la mayoría de los cuales fueron de carácter transitorio. Los síntomas psiquiátricos fueron los más frecuentes, esencialmente irritabilidad y cambios de humor. Solo 2 pacientes mostraron agresividad a la dosis de 8 mg/día. No se reportaron EA serios¹⁸.

Pacientes con insuficiencia hepática

En cuanto a la toxicidad hepática de PER, un análisis reciente de los estudios aleatorizados, doble ciego frente a placebo ha demostrado que no hay diferencias en los parámetros de función hepatobiliar entre los pacientes con epilepsia tratados con terapia añadida con PER o con placebo. No ha habido ningún efecto grave por toxicidad hepática. Sin embargo, se aconseja en los pacientes con insuficiencia hepática leve utilizar dosis de 6 mg/día, en caso de insuficiencia hepática moderada 4 mg/día y en insuficiencia hepática grave 2 mg/día¹⁹. En la fase de titulación se recomienda aumentar 2 mg de PER como mínimo cada 2 semanas. La dosis de mantenimiento deberá ajustarse según la respuesta clínica²⁰.

Pacientes con insuficiencia renal

En cuanto a la función renal y PER, un análisis de los estudios fase III demostró que no hay diferencias en los parámetros de función renal entre los pacientes tratados con PER y los tratados con placebo. En principio no hay que modificar las dosis en pacientes con enfermedades renales²¹, aunque no se ha estudiado de forma detallada en pacientes con insuficiencia renal grave y/o que requieran tratamiento con hemodiálisis²⁰.

Pacientes en estatus epilepticus

PER también se ha utilizado en pacientes con estado de mal epiléptico refractario. En el estudio de Rohrer et al²² se utilizó PER a través de sonda nasogástrica en 12 pacientes afectados de estatus tratado con 2-7 fármacos. Se observó una mejoría clara en 2 pacientes. Los resultados, que se catalogaron de discretos, probablemente están en relación con las dosis utilizadas, inicialmente bajas, a la refractariedad del estatus y a su causa²². En el estudio de Redecker et al²³, se utilizó PER en 9 pacientes con estatus refractario no convulsivo o parcial simple y se observó una respuesta favorable en 2 pacientes. Además de los estudios mencionados se han publicado casos aislados con buena respuesta al tratamiento con PER²⁴ y se han reportado pacientes con buena respuesta, sobre todo en estatus mioclónicos postanóxicos.

Perampanel en pacientes con crisis mioclónicas

La eficacia en mioclonías también se ha demostrado en pacientes con epilepsia mioclónica progresiva, concretamente en 2 casos reportados de pacientes con enfermedad de Lafora^{25,26}.

Interacciones farmacológicas de perampanel

PER ha demostrado su eficacia en pacientes tratados tanto con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos como no inductores enzimáticos. Sin embargo, la tasa de EA está aumentada en los tratados con no inductores, sobre todo cuando se utilizan dosis de 8-12 mg/día. Por tanto, hay que individualizar la dosis y tener en cuenta que cuando los pacientes siguen tratamiento con no inductores es posible utilizar dosis menores igualmente eficaces²⁷.

Uno de los aspectos a tener en cuenta desde el punto de vista práctico es la posibilidad de interacciones farmacológicas debidas al metabolismo hepático del PER utilizando el sistema CYP3A. PER tiene capacidad inhibidora de la 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT) e inductora del CYP3A4. Por este motivo, cuando se utiliza PER con carbamacepina se produce un aclaramiento de PER 3 veces aumentado y con fenitoína y oxcarbacepina se produce un aclaramiento 2 veces superior. Fenobarbital y primidona pueden aumentar el aclaramiento de PER. Topiramato también produce un aumento discreto del aclaramiento de PER. La vida media de PER se reduce de 105 a 25 h cuando se combina con carbamacepina. Ketoconazol, que es un potente inhibidor del sistema CYP, provoca un aumento del 15% de la vida media de PER. Clobazam, clonazepam, lamotrigina, levetiracetam, ácido valproico y zonisamida no modifican el aclaramiento de PER²⁰.

A dosis altas se puede producir una interacción con midazolam. El aclaramiento de oxcarbacepina se reduce un 26%. A dosis de 12 mg/día, PER influye en el aclaramiento de carbamacepina, clobazam, lamotrigina y ácido valproico. Esta interacción, aparentemente no tiene una gran relevancia clínica; sin embargo, se han reportado casos en los que la concentración plasmática de fenitoína, fenobarbital y rufinamida disminuyó por la asociación con PER, lo cual provocó un aumento de las crisis²⁸.

A dosis de 4 y 8 mg/día PER no provoca modificaciones en las concentraciones de levonorgestrel y etinestradiol. Sin embargo, dosis de 12 mg pueden provocar una reducción de levonorgestrel hasta del 40%. Puede observarse una disminución del efecto anticonceptivo a dosis superiores a 8 mg/día²⁰.

Perampanel y efectos adversos psiquiátricos

En cuanto a los efectos psiquiátricos, es útil considerar que aparecen con mayor frecuencia en pacientes con trastorno psiquiátrico previo y que se observan con mayor frecuencia en pacientes en los que se ha incrementado la dosis con mayor rapidez. En el reciente estudio retrospectivo con la serie española (FYDATA), no aparecieron efectos psiquiátricos con dosis de 2-4 mg/día ni en pacientes con incrementos de

2 mg cada 3 o 4 semanas¹⁴, por lo que una titulación lenta parece minimizar los posibles riesgos.

En otro análisis de los estudios fase III dirigido a observar si los efectos de irritabilidad y agresividad ocurrían sobre todo en pacientes tratados concomitantemente con levetiracetam, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratados con levetiracetam respecto a los no tratados con este fármaco²⁹. La serie FYDATA parece confirmar este punto en la práctica clínica habitual¹⁴.

En un estudio prospectivo realizado en Glasgow, 7 de 41 pacientes tuvieron efectos psiquiátricos (3 depresión, 2 irritabilidad, 1 agresión y 1 paranoia). Se habían excluido pacientes con historia psiquiátrica previa. Todos los pacientes mejoraron al disminuir o suprimir el tratamiento³⁰.

La mayoría de autores propone analizar los antecedentes psiquiátricos, tanto personales como familiares, el antecedente de crisis febriles y la pauta de titulación, con el fin de minimizar la posibilidad de este tipo de EA¹³.

Recomendaciones prácticas del manejo de perampanel

Debido a la vida media larga y a la cinética lineal de PER, el olvido de una sola dosis no provoca grandes cambios incluso en pacientes en tratamiento con inductores enzimáticos, por lo que si solo hay un olvido de una dosis, lo aconsejable es tomar la dosis correspondiente del día siguiente sin cambios ni dosis adicionales²⁰.

En definitiva, las recomendaciones prácticas son:

- Iniciar el tratamiento con PER a dosis de 2 mg/día, incrementando las dosis como mínimo cada 2 semanas. Posiblemente, el incremento de dosis cada 3 o 4 semanas reduzca la posibilidad de aparición de EA.
- Distinguir los pacientes que siguen tratamiento con inductores enzimáticos. Es posible que sea necesaria una dosis superior de PER en pacientes con inductores enzimáticos concomitantes, aunque la dosis final del fármaco debe ser individualizada en cada paciente.
- Preguntar por antecedentes psiquiátricos. Realizar un seguimiento más cercano del paciente en caso de antecedentes psiquiátricos o de aparición de EA psiquiátricos previos con otros fármacos antiepilépticos.
- Tomar el comprimido antes de acostarse, ya que el pico máximo de concentración plasmática del fármaco aparece a la media hora de su toma. Es recomendable que el paciente esté acostado (o dormido) para evitar el posible riesgo de mareos tras la toma de PER.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, et al. Perampanel: a novel, orally active, non-competitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1331-40.

2. Steinhoff BJ. The AMPA receptor antagonist perampanel in the adjunctive treatment of partial-onset seizures: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8:137-47.
3. 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.
4. 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.
5. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French JA, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012;79:1408-15.
6. Serratosa JM, Villanueva V, Kerling F, Kasper BS. Safety and tolerability of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand*. 2013;197:30-5.
7. Ko D, Yang H, Williams B, Xing D, Laurenza A. Perampanel in the treatment of partial seizures: Time to onset and duration of most common adverse events from pooled Phase III and extension studies. *Epilepsy Behav*. 2015;48:45-52.
8. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, Kwan P, Shih JJ, Clément JF, et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: results from phase III extension study 307. *Epilepsia*. 2014;55:1058-68.
9. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, Wang XF, DiVentura B, Brandt C, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: A randomized trial. *Neurology*. 2015;85:950-7.
10. Steinhoff BJ, Hamer H, Trinkla E, Schulze-Bonhage A, Bien C, Mayer T, et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res*. 2014;108:986-8.
11. Coyle H, Clough P, Cooper P, Mohanraj R. Clinical experience with perampanel: focus on psychiatric adverse events. *Epilepsy Behav*. 2014;41:193-6.
12. Shah E, Reuber M, Goulding P, Flynn C, Delanty N, Kemp S. Clinical experience with adjunctive perampanel in adult patients with uncontrolled epilepsy: A UK and Ireland multicentre study. *Seizure*. 2016;34:1-5.
13. Trinkla E, Steinhoff BJ, Nikanorova M, Brodie MJ. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. *Acta Neurol Scand*. 2016;133:160-72.
14. Villanueva V, Garcés M, López FJ, Rodríguez-Orsorio X, Toledo M, Salas-Puig J, et al. Estudio FYDATA: Evaluación retrospectiva de perampanel en práctica clínica. LXVII Reunión anual de la SEN 2015. Valencia, 17 al 21 noviembre 2015. Página 264. Disponible en: http://www.sen.es/attachments/article/377/Abs-tract_2015.pdf
15. Leppik IE, Wechsler RT, Williams B, Yang H, Zhou S, Laurenza A. Efficacy and safety of perampanel in the subgroup of elderly patients included in the phase III clinical trials. *Epilepsy Res*. 2015;110:216-20.
16. Rosenfeld W, Conry J, Lagae L, Rozentals G, Yang H, Fain R, et al. Efficacy and safety of perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-controlled, phase III randomized clinical studies and a combined extension study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19:435-45.
17. Biró A, Stephani U, Tarallo T, Bast T, Schlachter K, Flegler M, et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*. 2015;46:110-6.
18. Smeyers Durá PM, Aznar Lain G. P45-2870: Perampanel adjunctive in pharmacoresistent epilepsy in adolescents: Efficacy and tolerability analysis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19 Suppl 1:S106-7.
19. Laurenza A, Yang H, Williams B, Zhou S, Ferry J. Absence of liver toxicity in perampanel-treated subjects: pooled results from partial seizure phase III perampanel clinical studies. *Epilepsy Res*. 2015;113:76-85.
20. Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new anti-epileptic drug perampanel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia*. 2015;56:12-27.
21. Leppik IE, Yang H, Williams B, Ma T, Laurenza A. Assessment of renal toxicity in perampanel-treated subjects: pooled results from phase III clinical studies. *Epilepsia Res*. 2015;110:216-20.
22. Rohrer A, Höfler J, Kalss G, Leitinger M, Kuchukhidze G, Deak I, et al. Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit. *Epilepsy Behav*. 2015;49:354-8.
23. Redecker J, Wittstock M, Benecke R, Rösche J. Efficacy of perampanel in refractory nonconvulsive status epilepticus and simple partial status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2015;45:176-9.
24. Santamarina E, Sueiras M, Lidón RM, Guzmán L, Bañeras J, González M, et al. Use of perampanel in one super-refractory hypoxic myoclonic status: Case report. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2015;4:56-9.
25. Schorlemmer K, Bauer S, Belke M, Hermesen A, Klein KM, Reif PS, et al. Sustained seizure remission on perampanel in progressive myoclonic epilepsy (Lafora disease). *Epilepsy Behav Case Rep*. 2013;1:118-21.
26. Dirani M, Nasreddine W, Abdulla F, Beydoun A. Seizure control and improvement of neurological dysfunction in Lafora disease with perampanel. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2014;2:164-6.
27. Gidal BE, Laurenza A, Hussein Z, Fain R, Edelstein J, Kumar D, et al. Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy. *Neurology*. 2015;84:1972-80.
28. Novy J, Rothuizen L, Buclin T, Rosetti A. Perampanel: a significant liver enzyme inducer in some patients? *Eur Neurol*. 2014;72:213-6.
29. Fain R, Chung S, Yang H, Ma T, Williams B, Laurenza A. Aggression adverse events with concomitant levetiracetam use in perampanel phase III partial seizure clinical studies. 68th Annual Meeting of the American Epilepsy Society. Seattle, WA; December 5-9, 2014. Poster 2.288.
30. Kelly K, Stephen LJ, Parker P, et al. Adjunctive perampanel in highly drug-resistant localization-related epilepsy - a prospective audit. *Epilepsy*. 2014;55:119.