

PERAMPANEL

Epilepsia: crisis focales y tónico-clónicas generalizadas primarias

2017; (01)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2017-1><http://www.cadime.es>

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO TERAPÉUTICO
Perampanel (DCI)	N03AX22 Otros antiepilépticos
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Fycompa® (Eisai Ltd)	Comprimidos recubiertos con película de 2, 4, 6, 8, 10 y 12 mg
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Diciembre de 2016	Receta médica

PUNTOS CLAVE

- El perampanel es un nuevo antiepiléptico que se administra una vez al día, indicado para el tratamiento concomitante de crisis focales y tónico-clónicas generalizadas primarias, a partir de los 12 años de edad.
- El tratamiento con más de un antiepiléptico, en uso concomitante, se reserva a casos que no responden a dos tratamientos previos con monoterapia.
- Para el tratamiento concomitante de las **crisis de inicio parcial**, los ensayos pivotaes frente a placebo, han mostrado una eficacia modesta pero una relación beneficio/riesgo favorable.
- La indicación de tratamiento combinado en **crisis tónico-clónicas generalizadas primarias**, se basa en un estudio, con una extensión de 2 años, que ha mostrado eficacia significativa frente a placebo.
- Los principales efectos adversos son mareos y somnolencia. Se ha observado mayor frecuencia de agresividad en adolescentes. Se recomienda vigilar la posible interacción con otros medicamentos.
- El perampanel **puede aportar en situaciones concretas** como en algunos tipos de crisis epilépticas en los que está indicado, que no han respondido a varios antiepilépticos previos.

QUÉ ES

El perampanel es el primer antagonista no competitivo y selectivo de los receptores de glutamato tipo AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico) en las neuronas postsinápticas, aunque el mecanismo de sus efectos antiepilépticos no está totalmente elucidado. Está indicado, en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad, para tratamiento concomitante con otros antiepilépticos de: a) crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria, y b) crisis tónico-clónicas generalizadas primarias. Se administra una vez al día, al acostarse, comenzando con dosis de 2 mg/día que pueden incrementarse cada 7-14 días, en función de la tolerabilidad y la eficacia, hasta un máximo de 12 mg/día. Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua, con o sin alimentos (1).

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

La epilepsia se caracteriza por una predisposición duradera del cerebro para generar crisis epilépticas. Un ataque epiléptico se define como la aparición transitoria de signos y/o síntomas debido a la anormal actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro. Según su origen, se distinguen crisis focales (o parciales) y crisis generalizadas (que se subdividen en seis tipos), aunque muchos síndromes pueden incluir ambos tipos de convulsiones (2).

Se estima que un 70% de los pacientes consiguen estar libres de ataques con un tratamiento farmacológico adecuado. No existe un antiepiléptico ideal como primera línea de tratamiento para todos los pacientes, por lo que la selección se basa en el tipo de epilepsia y las características del paciente (sexo, edad, comorbilidades, etc.) (3,4). Entre los antiepilépticos clásicos, carbamazepina y valproico continúan siendo de elección, por su tolerabilidad y perfil de interacciones. Entre los nuevos antiepilépticos, lamotrigina (2) se considera de primera elección en epilepsia focal, como alternativa inmediata al valproico en crisis generalizadas y uno de los de elección en caso de posible embarazo (5) ([ver algoritmo](#)).

Las epilepsias resistentes, aquellas que no responden a dos cursos de monoterapia antiepiléptica tras diagnóstico correcto y con pautas y cumplimiento adecuados, se tratan con una combinación de antiepilépticos (2-5). Además de perampanel, los antiepilépticos autorizados en España exclusivamente para uso concomitante son: lacosamida, eslicarbazepina, retigabina, por lo que figuran como sus comparadores en la tabla (6). Éstos se utilizan como alternativas de última línea para tratamientos combinados en casos refractarios.



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente



APORTA EN
SITUACIONES
CONCRETAS

*Perampanel: otra
alternativa para
tratamiento
concomitante en
algunos tipos de
epilepsia refractaria.*

PERAMPANEL FRENTE A SUS COMPARADORES (antiepilépticos autorizados exclusivamente para uso concomitante en casos refractarios)

Comparadores de referencia	LACOSAMIDA	ESLICARBAZEPINA	RETIGABINA
Eficacia	Ausencia de ensayos de comparación directa		
Seguridad	Ausencia de ensayos de comparación directa		
Pauta	perampanel (cada 24 h) vs lacosamida (cada 12 h)	Similar (cada 24 h)	perampanel (cada 24 h) vs retigabina (cada 8 h)
Coste	perampanel tiene un coste superior		

EFICACIA

La autorización de perampanel para el tratamiento de **crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria** se basa en 3 ensayos pivotaes aleatorios a doble ciego frente a placebo, en pacientes ≥ 12 años no bien controlados con 1-3 antiepilépticos concomitantes (7). En los estudios 304 (8) y 305 (9) se compararon dosis diarias de perampanel de 8 y 12 mg; y en el estudio 306, 2, 4 y 8 mg (10), durante 19 semanas de tratamiento concomitante. La variable principal de eficacia fue la tasa de respondedores del 50%, que supone la disminución en la frecuencia de convulsiones $\geq 50\%$ respecto al valor basal, siendo superior con perampanel 4 mg (28,5%) y 8 mg (34,9%) respecto al placebo (17,9%). La reducción máxima en la tasa de respondedores ha sido del 20% en comparación con placebo, lo que se considera una eficacia modesta, aunque con una relación beneficio/riesgo favorable (7). El 97% de los pacientes que completaron los 3 ensayos pivotaes fueron incluidos en un ensayo de extensión de 5 años durante los cuales se mantuvo la eficacia (11).

La indicación como tratamiento concomitante en **crisis tonicoclónicas generalizadas primarias refractarias**, se basa en un único ensayo aleatorio, a doble ciego frente a placebo (estudio 332), en el que se administró perampanel 1 vez/día durante 17 semanas en pacientes tratados con dosis estables de 1-3 antiepilépticos, que presentaron al menos 3 crisis tonicoclónicas generalizadas primarias durante el periodo basal de 8 semanas (12). La tasa de respondedores del 50% durante el periodo de mantenimiento fue significativamente más alta en el grupo de perampanel (58,0%) que en el placebo (35,8%). Además, un 30,9% de pacientes se mantuvieron libres de ataques durante el tratamiento con perampanel frente al 12,3% con placebo (13). En la fase de extensión, de 2 años de duración, la eficacia se mantuvo. Los resultados de este ensayo no son extrapolables a otros subtipos de crisis idiopáticas generalizadas, como las crisis mioclonicas y crisis de ausencia (1,13).

SEGURIDAD

Las reacciones adversas del perampanel son dosis-dependientes. Las más frecuentes ($\geq 1/10$) y que han dado lugar a la suspensión del tratamiento, han sido mareo y somnolencia. En los ensayos pivotaes las tasas de suspensión del tratamiento debidas a reacción adversa fueron del 1,7%, 4,2%, 13,7% con perampanel 4, 8 y 12 mg/día, respectivamente; frente a 1,4% con placebo. Otros efectos adversos frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) son: disminución o aumento del apetito, agresividad, ansiedad, confusión, ataxia, disartria, trastornos del equilibrio, irritabilidad, diplopía, visión borrosa, vértigo, náuseas, dolor de espalda, trastorno de la marcha, fatiga, aumento de peso y caída (1).

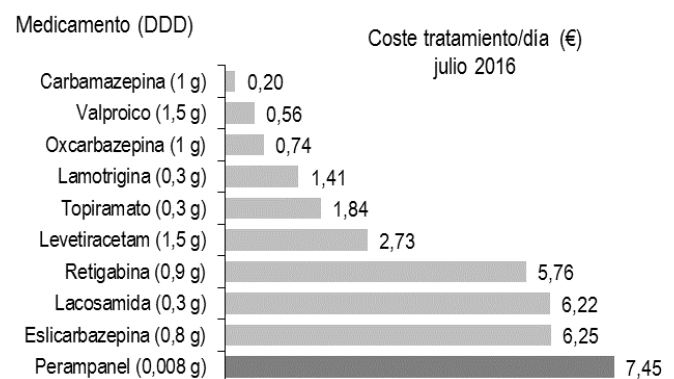
BIBLIOGRAFÍA

- 1- [Ficha Técnica de Fycompa](#). 2012.
- 2- Moshé SL et al. Epilepsy: new advances. [Lancet](#). 2015; 385(9971):884-98.
- 3- [NICE](#). Epilepsies: diagnosis and management. CG137. 2012 (updated: February 2016).
- 4- [Epilepsy Society](#). NICE guidelines on anti-epileptic drugs. 2014.
- 5- [SIGN](#). Diagnosis and management of epilepsy in adults. SIGN 143. 2015.
- 6- AEMPS. [CIMA](#). 2015.
- 7- [EMA](#). Assessment report. Fycompa: perampanel. Procedure No. EMEA/H/C/002434. 2012.
- 8- French JA et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. [Neurology](#). 2012; 79(6):589-96.
- 9- French JA et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. [Epilepsia](#). 2013;54(1):117-25.
- 10- Krauss GL et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. [Neurology](#). 2012; 78(18):1408-15.
- 11- Krauss GL et al. Perampanel, a selective, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. [Epilepsia](#). 2013;54(1):126-34.
- 12- French JA et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. [Neurology](#). 2015;85(11):950-7.
- 13- [EMA](#). Assessment report. Fycompa: perampanel. Procedure No. EMEA/H/C/002434/II/0016. 2015.
- 14- Pérampanel (Fycompa®) et épilepsies généralisées réfractaires. Une option de dernier recours. [Rev Prescr](#). 2016 ;36(393) :492.

En adolescentes se ha observado agresividad con más frecuencia que en adultos. Al igual que otros antiepilépticos, perampanel puede inducir ideación suicida. Por su potencial de dependencia y abuso, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias. La EMA advierte de la necesidad de investigación adicional sobre las interacciones con otros medicamentos (7).

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional ▼ , para detectar nueva información de seguridad.

COSTE



Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Perampanel es un antiepiléptico con un nuevo mecanismo de acción, del que no se dispone de comparaciones directas frente a otros antiepilépticos. A pesar de una eficacia modesta, los estudios realizados frente a placebo han mostrado una relación beneficio/riesgo favorable para el tratamiento concomitante de las crisis focales y crisis tonicoclónicas generalizadas primarias que no responden a otros tratamientos, en pacientes a partir de los 12 años de edad (7,13).

El perampanel **puede aportar en situaciones concretas**, como por ejemplo cuando se necesita otra alternativa para tratamiento combinado en pacientes con crisis tonicoclónicas generalizadas primarias, que no han respondido a otros antiepilépticos previos (14).