

PERAMPANEL

El perampanel es un antiepileptico que está indicado para el tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 12 años y de más data.

Este fármaco es un antagonista no competitivo y selectivo de los receptores inotrópicos de glutamato de tipo AMPA (ácido o-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) en las neuronas post-sinápticas. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central e interviene en diversos trastornos neurológicos causados por una sobreexcitación neuronal, por lo tanto se cree que la activación de los receptores de AMPA por el glutamato estaría actuando en la mayor parte de la transmisión sináptica excitatoria rápida en el cerebro.

Sin embargo, no está aun totalmente dilucidado el mecanismo exacto por el cual el perampanel ejerce sus efectos antiepilepticos en los seres humanos.

Este fármaco se presenta en comprimidos recubiertos.



Dosis y Administración:

La dosis de perampanel se debe ajustar conforme a la respuesta individual de cada paciente para lograr el equilibrio entre la eficacia y la tolerabilidad.

El perampanel se debe tomar como una sola dosis por vía oral al acostarse.

Se puede tomar con o sin alimentos.

Se debe tragar el comprimido entero con un vaso de agua.

No se debe masticar, triturar ni partir.

Adultos y adolescentes: Dosis de perampanel de 4 a 12 mg/día, por vía oral una vez al día antes de acostarse.

Este rango de dosis ha demostrado ser un tratamiento eficaz en las crisis de inicio parcial.

En ausencia de antiepilepticos inductores de enzimas: Dosis de inicio del tratamiento con perampanel: 2 mg/día, antes de acostarse.

Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg diarios, con un intervalo semanal como mínimo, hasta una dosis de mantenimiento de 4 a 8 mg diarios conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad.

A la dosis de 8 mg diarios de perampanel y según la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente a esta dosis, se puede aumentar la dosis de este fármaco hasta 12 mg diarios, pudiéndose realizar incrementos de 2 mg diarios con un intervalo semanal.

A las dosis más altas de perampanel hay una mayor reducción de las crisis, pero puede haber un aumento de efectos adversos.

En pacientes ancianos se recomienda un aumento de la dosis con un intervalo de 2 semanas como mínimo.

En presencia de antiepilepticos inductores de enzimas: En presencia de antiepilepticos inductores de enzimas como la fenitoína, la carbamazepina y la oxcarbazepina, se recomienda comenzar con una dosis de perampanel de 4 mg/día y monitorear la respuesta del paciente estrechamente.

La respuesta en la reducción de las crisis es mayor con dosis diarias de 12 mg que con 8 mg.

Cuando estos antiepilepticos son introducidos o suspendidos del régimen de tratamiento del paciente, éste debe ser estrechamente monitoreado para evaluar la respuesta clínica y la tolerabilidad, de ahí que la dosis de perampanel necesitaría ser ajustada.

Suspensión del tratamiento u olvido de dosis: Cuando se suspenda el tratamiento con perampanel se debe reducir la dosis de forma gradual.

Si el paciente olvidó tomar una sola dosis y dado que el perampanel tiene una vida media larga, el paciente debe esperar y tomar la siguiente dosis de la forma indicada.

Si el paciente se olvidó de tomar más de una dosis durante un periodo continuo de menos de 5 vida medias (3 semanas en los pacientes que no toman antiepilepticos inductores del metabolismo de perampanel, 1 semana en los pacientes que toman antiepilepticos inductores del metabolismo de perampanel), se debe considerar la posibilidad de recomenzar el tratamiento desde el último nivel de dosis.

Si un paciente no ha tomado perampanel durante un periodo continuo de más de 5 vida medias, se recomienda comenzar con las dosis iniciales anteriormente indicadas.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada (65 años y mayores): Se recomienda un aumento de la dosis con un intervalo de 2 semanas como mínimo.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve. No administrar en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa o en pacientes que reciben hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: Se puede iniciar el tratamiento con una dosis de 2 mg diarios y se deberá aumentar la dosis en incrementos de 2 mg a intervalos de 2 semanas como mínimo en función de la tolerabilidad y la eficacia. La dosis máxima de perampanel en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 6 mg por día, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es de 4 mg por día. No administrar en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de perampanel en niños menores de 12 años.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas más comunes:

Se enumeran las reacciones adversas identificadas con perampanel, según la clasificación de órganos, del sistema y la frecuencia.

Cabe señalar que no se incluyó la dosis de 2 mg/día en esta evaluación porque no se considera una dosis eficaz y las tasas de reacciones adversas en este grupo de dosis fueron por lo general comparables o inferiores a las observadas en el grupo de placebo.

Trastornos generales, del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes. Disminución del apetito, aumento del apetito, fatiga. Poco frecuentes: hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: Agresividad, ira, ansiedad, irritabilidad, estado de confusión, euforia. Poco frecuentes: estado de ánimo alterado.

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Mareos, somnolencia. Frecuentes: Ataxia, disartria, trastorno del equilibrio, trastorno de la marcha, coordinación anormal, cefalea, hipersomnolia, hipoestesia. Poco frecuentes: Astenia, deterioro de la memoria, parestesias.

Trastornos oculares: Frecuentes: diplopía, visión borrosa. Trastornos del oído y del laberinto: Frecuente: vértigo.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: náuseas. Poco frecuentes: Constipación, vómitos.

Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo: Frecuentes: Dolor de espalda, artralgia. Poco frecuentes: Dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en extremidades, edema periférico.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Frecuentes: caídas. Poco frecuentes: Contusión, injuria en la cabeza, injuria de los miembros, laceración en la piel. Infecciones e Infestaciones: Poco frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediatinales: Poco frecuentes: Resfrío, dolor orofaríngeo. También se ha observado aumento de peso en pacientes adultos tratados con perampanel, por lo tanto se recomienda el monitoreo del peso corporal durante el tratamiento.

Reacciones adversas relacionadas con la dosis:

En general, las reacciones adversas relacionadas a la dosis, más frecuentemente informadas en pacientes que recibieron perampanel a dosis de 8 o 12 mg fueron: mareos (36%), somnolencia (16%), fatiga (10%), irritabilidad (9%), caídas (7%), náuseas (7%), ataxia (5%), trastornos del equilibrio (4%), trastorno de la marcha (4%), vértigo (4%) y aumento de peso (4%).

Para casi todas las reacciones adversas, las tasas fueron más altas en 12 mg y con más frecuencia dieron lugar a reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

El perampanel contiene lactosa; por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

No se recomienda utilizar perampanel durante el embarazo, ya que los datos del uso de este fármaco en mujeres embarazadas son relativos.

Se desconoce si perampanel se excreta en la leche materna humana, por lo tanto no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con perampanel tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

La seguridad y efectividad de perampanel en pacientes pediátricos menores de 12 años no ha sido establecida.

El perampanel se debe utilizar con precaución en las personas de edad avanzada, teniendo en cuenta la posibilidad de interacciones medicamentosas en pacientes polimedicados.

No se recomienda el uso de perampanel en pacientes con insuficiencia hepática severa, en tanto que en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se recomienda ajuste de dosis.

El perampanel debe ser usado con precaución en insuficiencia renal moderada y realizar un ajuste lento de la dosis. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal severa o que se encuentren en hemodiálisis.

Advertencias

Ideación suicida: Como se han notificado casos de ideación y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones, es que se debe advertir a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) que, en el caso de que aparezcan signos de ideación o conductas suicidas, consulten al médico. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no descartan la posibilidad de un aumento del riesgo con perampanel.

Reacciones psiquiátricas y de comportamiento graves: Se han notificado en pacientes medicados con perampanel, casos de agresividad y hostilidad asociados a las dosis más altas (8 y 12 mg/día). Generalmente ocurrieron durante las primeras 6 semanas de tratamiento, aunque nuevos eventos se observaron con más de 37 semanas. La mayoría de estos acontecimientos fueron leves o moderados y remitieron de forma espontánea o con un ajuste de la dosis. Sin embargo, en algunos casos, la agresividad y hostilidad notificada fue grave y dio lugar a la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, se debe seguir un ajuste de la dosis y se debe considerar la reducción de la dosis en los casos de persistencia de los síntomas.

Otros eventos neuropsiquiátricos observados fueron irritabilidad, ira, ansiedad, beligerancia, agitación y agresión física. Algunos de estos eventos fueron serios y con amenaza de vida.

Estos eventos ocurrieron en pacientes con o sin antecedentes psiquiátricos, conducta agresiva previa o uso concomitante de medicaciones para la hostilidad y agresividad.

Algunos pacientes experimentaron empeoramiento de sus condiciones psiquiátricas preexistentes.

Trastornos del sistema nervioso

Se advierte que el perampanel puede producir mareos, alteraciones de la coordinación (ataxia, alteraciones de la marcha, coordinación anormal, trastorno del equilibrio), somnolencia y fatiga (astenia y letargo). Estos eventos se observan con mayor frecuencia con el aumento de la dosis de 8 a 12 mg diarios.

Los mareos y alteraciones de la coordinación también pueden ocurrir en la fase de ajuste de la dosis. Todos estos eventos puede afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas, por lo tanto se debe asesorar al paciente sobre este riesgo.

Se advierte que en algunos pacientes se ha observado incremento del riesgo de caídas en pacientes medicados con perampanel, especialmente en las personas de edad avanzada.

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias y se debe vigilar al paciente por si presenta síntomas de abuso de perampanel.

Advertir a los pacientes que no manejen ni operen maquinarias hasta que hayan ganado la suficiente experiencia con perampanel para evaluar si la medicación afecta negativamente a estas actividades.

Interacciones:

Se ha demostrado que felbamato reduce las concentraciones de algunos medicamentos y puede asimismo reducir las concentraciones de perampanel. En sujetos sanos, el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol (400 mg/ día durante 10 días) prolongó la vida media de perampanel en un 15% (67,8 horas frente a 58,4 horas). Tampoco se pueden descartar efectos mayores cuando se combine perampanel con un inhibidor de CYP3A que tenga una vida media mayor que la de ketoconazol o cuando se administre el inhibidor durante un periodo de tratamiento más prolongado.

El uso de perampanel a dosis de 12 mg/día (pero no con 4 u 8 mg/día) durante 21 días de forma concomitante con un anticonceptivo oral combinado, demostró que disminuye la exposición de levonorgestrel. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de una disminución de la eficacia de los anticonceptivos orales que contienen progesterona en las mujeres que necesitan 12 mg/día de perampanel, y se debe utilizar un método fiable adicional (dispositivo intrauterino [DIU], preservativo).

La asociación de alcohol y perampanel empeora significativamente el humor e incrementa la ira, de ahí que los pacientes, cuidadores y/o familiares deben ser informados que perampanel puede incrementar el riesgo de eventos psiquiátricos.

El uso concomitante de perampanel y depresores del SNC, incluyendo al alcohol, puede incrementar los efectos depresores sobre el SNC.

Se debe tener precaución cuando se administra perampanel con otros depresores del SNC, ya que pueden aumentar los niveles de ira, confusión y depresión.

No hay datos relativos a los efectos de la retirada de los antiepilépticos concomitantes para pasar a la monoterapia con perampanel.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al perampanel o a alguno de los componentes de la fórmula farmacéutica.

Sobredosificación:

La experiencia clínica con respecto a sobredosis con perampanel en seres humanos es limitada y no se dispone de ningún antídoto específico para los efectos de perampanel. Pero está indicado el tratamiento de apoyo general del paciente que incluye la monitorización de las constantes vitales y la observación del estado clínico del paciente. Además, teniendo en cuenta su vida media prolongada, los efectos causados por perampanel podrían ser duraderos. Ante una eventual sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

NOMBRE	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACION	LABORATORIO
PYXIS	Perampanel	Comprimido Recubierto	Gador

www.cofa.org.ar

