

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ampenaia 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Ampenaia 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Ampenaia 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Ampenaia 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Ampenaia 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Ampenaia 12 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ampenaia 2 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto contiene 2,08 mg de perampanel hidrato (4:3), equivalente a 2 mg de perampanel.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 73,78 mg de lactosa.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Ampenaia 4 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto contiene 4,15 mg de perampanel hidrato (4:3), equivalente a 4 mg de perampanel.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 147,56 mg de lactosa.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Ampenaia 6 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto contiene 6,23 mg de perampanel hidrato (4:3), equivalente a 6 mg de perampanel.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 145,66 mg de lactosa..
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Ampenaia 8 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto contiene 8,31 mg de perampanel hidrato (4:3), equivalente a 8 mg de perampanel.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 143,75 mg de lactosa.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Ampenaia 10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto contiene 10,39 mg de perampanel hidrato (4:3), equivalente a 10 mg de perampanel.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 141,85 mg de lactosa.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Ampenaia 12 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto contiene 12,46 mg de perampanel hidrato (4:3), equivalente a 12 mg de perampanel.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 139,94 mg de lactosa. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Ampenaia 2 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, de color naranja, redondos, biconvexos, grabados con «L1» en una cara y lisos en la otra.

Ampenaia 4 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, de color rojo, redondos, biconvexos, grabados con «L2» en una cara y lisos en la otra.

Ampenaia 6 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, de color rosa, redondos, biconvexos, grabados con «L3» en una cara y lisos en la otra.

Ampenaia 8 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, de color morado, redondos, biconvexos, grabados con «L4» en una cara y lisos en la otra.

Ampenaia 10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color verde, marcados con 'L5' en una cara y lisos en la otra.

Ampenaia 12 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, de color azul, redondos, biconvexos, marcados con 'L6' en una cara y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ampenaia está indicado para el tratamiento concomitante de

- las crisis de inicio parcial (CIP) con o sin crisis generalizadas secundarias en pacientes con 4 años de edad y mayores.
- las crisis tónicoclónicas generalizadas primarias (CTGP) en pacientes con 7 años de edad y mayores con epilepsia idiopática generalizada (EIG).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Perampanel se debe tomar por vía oral una vez al día al acostarse.

El médico debe recetar la fórmula y la concentración más apropiadas en función del peso y de la dosis.

Crisis de inicio parcial

Perampanel a dosis de 4 mg/día a 12 mg/día ha demostrado ser un tratamiento eficaz en las crisis de inicio parcial.

En la siguiente tabla, se muestra un resumen de la posología recomendada para adultos, adolescentes y niños a partir de 4 años de edad. Para obtener más información, consulte a continuación de la tabla.

	Adulto/adolescente (12 años de edad y mayores)	Niños (4-11 años de edad); peso:		
		≥30 kg	20-<30 kg	<20 kg
Dosis inicial recomendada	2 mg/día	2 mg/día	1 mg/día	1 mg/día
Ajuste de dosis (gradualmente)	2 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)	2 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)	1 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)	1 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)
Dosis recomendada de mantenimiento	4-8 mg/día	4-8 mg/día	4-6 mg/día	2-4 mg/día
Ajuste de dosis (gradualmente)	2 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)	2 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)	1 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)	0,5 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)
Dosis máxima recomendada	12 mg/día	12 mg/día	8 mg/día	6 mg/día

Adultos y adolescentes de ≥12 años de edad

El tratamiento con Ampenaia se debe iniciar con una dosis de 2 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg (semanalmente o cada 2 semanas de acuerdo con las consideraciones relativas a la semivida descritas más abajo) hasta una dosis de mantenimiento de 4 mg/día a 8 mg/día, conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente a la dosis de 8 mg al día, se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día hasta 12 mg/día. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que no acortan la semivida del perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 2 semanas. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que acortan la semivida del perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 1 semana.

Niños (de 4 a 11 años de edad) que pesen ≥30 kg

El tratamiento con Ampenaia se debe iniciar con una dosis de 2 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg (semanalmente o cada 2 semanas de acuerdo con las consideraciones relativas a la semivida descritas más abajo) hasta una dosis de mantenimiento de 4 mg/día a 8 mg/día, conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente a la dosis de 8 mg/día, se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día hasta 12 mg/día. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que no acortan la semivida de perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 2 semanas. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que acortan la semivida de perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 1 semana.

Niños (de 4 a 11 años de edad) que pesen 20 kg y <30 kg

El tratamiento con Ampenaia se debe iniciar con una dosis de 1 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 1 mg (semanalmente o cada 2 semanas de acuerdo con las consideraciones relativas a la semivida descritas más abajo) hasta una dosis de mantenimiento de 4 mg/día a 6 mg/día, conforme a la

respuesta clínica y la tolerabilidad. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente a la dosis de 6 mg/día, se puede aumentar la dosis en incrementos de 1 mg/día hasta 8 mg/día. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que no acortan la semivida de perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 2 semanas. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que acortan la semivida de perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar a intervalos más frecuentes que 1 semana.

Niños (de 4 a 11 años de edad) que pesen <20 kg

El tratamiento con Ampenai se debe iniciar con una dosis de 1 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 1 mg (semanalmente o cada 2 semanas de acuerdo con las consideraciones relativas a la semivida descritas más abajo) hasta una dosis de mantenimiento de 2 mg/día a 4 mg/día, conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente a la dosis de 4 mg/día, se puede aumentar la dosis en incrementos de 0,5 mg/día hasta 6 mg/día. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que no acortan la semivida de perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 2 semanas. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que acortan la semivida de perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 1 semana.

Crisis tonicoclónicas generalizadas primarias

Perampanel a dosis de hasta 8 mg/día ha demostrado ser un tratamiento eficaz en las crisis tonicoclónicas generalizadas primarias.

En la siguiente tabla se muestra un resumen de la posología recomendada para adultos, adolescentes y niños a partir de 7 años de edad. Para obtener más información, consulte a continuación de la tabla.

	Adulto/adolescente (12 años de edad y mayores)	Niños (7-11 años de edad); peso:		
		≥30 kg	20-<30 kg	<20 kg
Dosis inicial recomendada	2 mg/día	2 mg/día	1 mg/día	1 mg/día
Ajuste de dosis (gradualmente)	2 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)	2 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)	1 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)	1 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)
Dosis recomendada de mantenimiento	Hasta 8 mg/día	4-8 mg/día	4-6 mg/día	2-4 mg/día
Ajuste de dosis (gradualmente)	2 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)	2 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)	1 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)	0,5 mg/día (no más frecuente que los intervalos semanales)
Dosis máxima recomendada	12 mg/día	12 mg/día	8 mg/día	6 mg/día

Adultos y adolescentes de ≥12 años de edad

El tratamiento con Ampenai se debe iniciar con una dosis de 2 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg (semanalmente o cada 2 semanas de acuerdo con las consideraciones relativas a la semivida descritas más abajo) hasta una dosis de mantenimiento de 8 mg/día como máximo, conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente a la dosis de 8 mg al día, se puede aumentar la dosis hasta 12 mg/día, lo que puede ser eficaz para algunos pacientes (ver sección 4.4). A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que no acortan la semivida del perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 2 semanas. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos

que acortan la semivida del perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 1 semana.

Niños (de 7 a 11 años de edad) que pesen ≥ 30 kg

El tratamiento con Ampenaia se debe iniciar con una dosis de 2 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg (semanalmente o cada 2 semanas de acuerdo con las consideraciones relativas a la semivida descritas más abajo) hasta una dosis de mantenimiento de 4 mg/día a 8 mg/día, conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente a la dosis de 8 mg/día, se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día hasta 12 mg/día. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que no acortan la semivida de perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 2 semanas. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que acortan la semivida de perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 1 semana.

Niños (de 7 a 11 años de edad) que pesen 20 kg y < 30 kg

El tratamiento con Ampenaia se debe iniciar con una dosis de 1 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 1 mg (semanalmente o cada 2 semanas de acuerdo con las consideraciones relativas a la semivida descritas más abajo) hasta una dosis de mantenimiento de 4 mg/día a 6 mg/día, conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente a la dosis de 6 mg/día, se puede aumentar la dosis en incrementos de 1 mg/día hasta 8 mg/día. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que no acortan la semivida de perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 2 semanas. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que acortan la semivida de perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 1 semana.

Niños (de 7 a 11 años de edad) que pesen < 20 kg

El tratamiento con Ampenaia se debe iniciar con una dosis de 1 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 1 mg (semanalmente o cada 2 semanas de acuerdo con las consideraciones relativas a la semivida descritas más abajo) hasta una dosis de mantenimiento de 2 mg/día a 4 mg/día, conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente a la dosis de 4 mg/día, se puede aumentar la dosis en incrementos de 0,5 mg/día hasta 6 mg/día. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que no acortan la semivida de perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 2 semanas. A los pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que acortan la semivida de perampanel (ver sección 4.5), el aumento de la dosis no se debe realizar en intervalos más frecuentes que 1 semana.

Suspensión

Se recomienda suspender el tratamiento de forma gradual para minimizar la posibilidad de crisis de rebote. Sin embargo, debido a su semivida prolongada y el consiguiente descenso lento en las concentraciones plasmáticas, se puede suspender el tratamiento con perampanel de forma inmediata en caso de ser absolutamente necesario.

Dosis olvidadas

Si olvidó una sola dosis: ya que perampanel tiene una semivida larga, el paciente debe esperar y tomar la siguiente dosis de la forma programada.

Si olvidó más de una dosis durante un periodo continuo de menos de 5 semividas (3 semanas en los pacientes que no toman antiepilépticos inductores del metabolismo de perampanel, 1 semana en los pacientes que toman antiepilépticos inductores del metabolismo de perampanel [ver sección 4.5]), 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 semividas, se recomienda seguir las recomendaciones posológicas iniciales anteriormente indicadas.

Personas de edad avanzada (65 años y mayores)

Los estudios clínicos con Ampenaia en epilepsia no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65

años y mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. El análisis de la información de seguridad de 905 pacientes de edad avanzada tratados con perampanel (en estudios doble ciego realizados en indicaciones que no eran epilepsia) no reveló ninguna diferencia relacionada con la edad con respecto al perfil de seguridad. Los resultados, junto con la ausencia de una diferencia relacionada con la edad en la exposición a perampanel, indican que no es necesario ajustar la dosis en esta población de pacientes. Perampanel se debe utilizar con precaución en las personas de edad avanzada, teniendo en cuenta la posibilidad de interacciones medicamentosas en pacientes polimedicados (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o en pacientes que reciben hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

El aumento de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se debe basar en la respuesta clínica y en la tolerabilidad. En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, se puede iniciar el tratamiento con una dosis de 2 mg. Se deberá aumentar la dosis de los pacientes 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 de leve a moderada es de 8 mg. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de perampanel en niños menores de 4 años de edad para su indicación en casos de crisis de inicio parcial ni en niños menores de 7 años de edad para su indicación en casos de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

Forma de administración

Ampenaia se debe tomar como una sola dosis por vía oral al acostarse. Se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). Se debe tragar el comprimido entero con un vaso de agua. No se debe masticar, triturar ni partir. Los comprimidos no se pueden partir de forma exacta ya que no tienen ranura para partir.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ideación suicida

Se han notificado casos de ideación y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones. Un metaanálisis de los ensayos aleatorizados y controlados con placebo con antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no descartan la posibilidad de un aumento del riesgo con perampanel.

Por lo tanto, se deberá vigilar a los pacientes (niños, adolescentes y adultos) por si presentan signos de ideación y conductas suicidas, y considerar el tratamiento adecuado. 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.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR, por sus siglas en inglés)

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) incluida la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que es potencialmente mortal o mortal, (de frecuencia no conocida; ver sección 4.8) asociadas al tratamiento con perampanel.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y deben supervisarse atentamente posibles reacciones cutáneas. Los síntomas de DRESS normalmente incluyen,

aunque no exclusivamente, fiebre, erupciones asociadas a la implicación de otros sistemas de órganos, linfadenopatía, pruebas de función hepática con resultado anómalo y eosinofilia. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como la fiebre o la linfadenopatía, pueden presentarse incluso si no hay erupción evidente.

Entre los síntomas del SSJ se incluyen, habitualmente pero no exclusivamente, desprendimiento cutáneo (necrosis epidérmica/ampollas) <10 %, piel eritematosa (confluyente), progresión rápida, lesiones dolorosas atípicas con forma de diana, máculas purpúricas muy diseminadas o eritema de gran tamaño (confluyente) y afectación erosiva o con ampollas de más de 2 membranas mucosas.

Si aparecen signos o síntomas indicativos de estas reacciones, el tratamiento con perampanel se debe suspender inmediatamente y valorarse un tratamiento alternativo (según proceda).

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave, como el SSJ o el síndrome DRESS, debido al uso de perampanel, el tratamiento del paciente con perampanel no debe reanudarse en ningún momento.

Crisis mioclónicas y de ausencia

Las crisis mioclónicas y de ausencia son dos tipos de crisis generalizadas comunes que suelen sucederle a los pacientes con EIG. Se ha demostrado que otros antiepilépticos inducen o empeoran este tipo de crisis. Se debe supervisar a los pacientes con crisis mioclónicas y de ausencia mientras tomen Ampenaia.

Trastornos del sistema nervioso

Perampanel puede producir mareo y somnolencia y, por lo tanto, puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.7).

Anticonceptivos hormonales

Ampenaia, a dosis de 12 mg/día, puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales que contienen progesterona; en esta situación, se recomienda utilizar además otros métodos anticonceptivos no hormonales cuando se utilice Ampenaia (ver sección 4.5 y 4.6).

Caídas

Parece que hay un mayor riesgo de caídas, especialmente en las personas de edad avanzada; el motivo subyacente no está claro.

Agresividad y trastorno psicótico

Se han notificado casos de conducta agresiva, hostil y anormal en pacientes que reciben tratamiento con perampanel. En los pacientes tratados con perampanel en los ensayos clínicos, se notificaron casos de agresividad, ira, irritabilidad y trastorno psicótico con mayor frecuencia con dosis más altas. La mayoría de los acontecimientos notificados fueron de naturaleza leve o moderada y los pacientes se recuperaron de forma espontánea o con un ajuste de la dosis. Sin embargo, se observaron pensamientos de lesionar a los demás, agresiones físicas o conductas amenazantes en algunos pacientes (<1 % en los ensayos clínicos de perampanel). Se han notificado casos de ideación homicida en pacientes. Se debe aconsejar a los pacientes y cuidadores que informen al profesional sanitario inmediatamente si observan cambios significativos en el estado de ánimo o en los patrones de conducta. Si se presentan estos síntomas, se debe reducir la dosis de perampanel y si los síntomas son graves, se debe considerar la suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

Potencial de abuso

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.

Uso concomitante con antiepilépticos inductores de CYP3A

Las tasas de respuesta después de añadir perampanel a dosis fijas fueron inferiores cuando los pacientes recibieron de forma concomitante antiepilépticos inductores de la enzima CYP3A (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina), en comparación con las tasas de respuesta en los pacientes que recibieron de forma concomitante antiepilépticos no inductores de la enzima. Se debe vigilar la respuesta del paciente cuando se le cambia de antiepilépticos no inductores de la enzima a antiepilépticos inductores de la enzima y viceversa, utilizados de forma concomitante. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente, se puede aumentar o reducir la dosis 2 mg cada vez (ver sección 4.2).

Uso concomitante de otros medicamentos (no antiepilépticos) inductores o inhibidores del citocromo P450

Se debe vigilar estrechamente la respuesta clínica y la tolerabilidad de los pacientes cuando se les añade o retire inductores o inhibidores del citocromo P450, ya que los niveles plasmáticos de perampanel pueden aumentar o disminuir; puede ser necesario ajustar la dosis de perampanel.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatotoxicidad (principalmente aumento de las enzimas hepáticas) debido al uso de perampanel junto con otros medicamentos antiepilépticos. Si se observa un aumento de las enzimas hepáticas, se debe considerar la monitorización de la función hepática.

Excipientes

Intolerancia a la lactosa

Ampenaia contiene lactosa; por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ampenaia no se considera un inductor o inhibidor potente del citocromo P450 o de las enzimas de UGT (ver sección 5.2).

Anticonceptivos hormonales

En mujeres sanas tratadas con 12 mg (pero no con 4 u 8 mg/día) durante 21 días de forma concomitante con un anticonceptivo oral combinado, Ampenaia demostró que disminuye la exposición de levonorgestrel (los valores medios en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC disminuyeron en un 40 % cada uno). El AUC de etinilestradiol no se vio afectada con la dosis de 12 mg de Ampenaia mientras que la $C_{\text{máx}}$ disminuyó en un 18 %. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de una disminución de la eficacia de los anticonceptivos hormonales que contienen progesterona en las mujeres que necesitan 12 mg/día de Ampenaia, y se debe utilizar un método fiable adicional (dispositivo intrauterino [DIU], preservativo) (ver sección 4.4).

Interacciones entre Ampenaia y otros antiepilépticos:

Se evaluaron las posibles interacciones entre Ampenaia y otros antiepilépticos (AE) en estudios clínicos. En un análisis farmacocinético poblacional de tres estudios de fase III agrupados que incluyeron a pacientes adultos y adolescentes con crisis de inicio parcial, se evaluó el efecto de Ampenaia (hasta 12 mg una vez al día) en la farmacocinética de otros antiepilépticos (AE). En otro análisis farmacocinético poblacional de datos agrupados de veinte estudios de fase I en sujetos sanos, con Ampenaia hasta 36 mg, un estudio de fase II y seis estudios de fase III en pacientes adultos, adolescentes y pediátricos con crisis de inicio parcial o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, con Ampenaia hasta 16 mg una vez al día, se evaluó el efecto de los antiepilépticos (AE) concomitantes del aclaramiento de perampanel. El efecto de estas interacciones en la concentración media en estado estacionario se resume en la siguiente tabla.

AE coadministrado	Influencia del AE en la concentración de Ampenaia	Influencia de Ampenaia en la concentración del AE
Carbamazepina	Reducción por un factor de 3	Reducción <10 %
Clobazam	Ninguna influencia	Reducción <10 %
Clonazepam	Ninguna influencia	Ninguna influencia
Lamotrigina	Ninguna influencia	Reducción <10 %
Levetiracetam	Ninguna influencia	Ninguna influencia
Oxcarbazepina	Reducción por un factor de 2	Aumento del 35 % ¹
Fenobarbital	Reducción del 20 %	Ninguna influencia
Fenitoína	Reducción por un factor de 2	Ninguna influencia
Topiramato	Reducción del 20 %	Ninguna influencia
Ácido valproico	Ninguna influencia	Reducción <10 %
Zonisamida	Ninguna influencia	Ninguna influencia

1) No se evaluó el metabolito activo monohidroxycarbamazepina.

En función de los resultados del análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial y de pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, el aclaramiento total de Ampenaia aumentó cuando se coadministró con carbamazepina (se multiplicó por 3) y con fenitoína o con oxcarbazepina (se multiplicó por 2), que son inductores conocidos de las enzimas del metabolismo (ver sección 5.2). Se debe tener en cuenta y controlar este efecto al añadir o retirar estos antiepilépticos del régimen de tratamiento de un paciente. Clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, topiramato, zonisamida, clobazam, lamotrigina y ácido valproico no afectaron de manera clínicamente relevante al aclaramiento de Ampenaia.

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial, Ampenaia no afectó de forma clínicamente relevante al aclaramiento de clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenitoína, topiramato, zonisamida, carbamazepina, clobazam, lamotrigina y ácido valproico, con la dosis más alta de perampanel evaluada (12 mg/día).

Se observó que perampanel redujo el aclaramiento de oxcarbazepina en un 26 %. La enzima citosólica reductasa metaboliza rápidamente la oxcarbazepina para formar el metabolito activo, la monohidroxycarbamazepina. Se desconoce el efecto de perampanel en las concentraciones de monohidroxycarbamazepina.

La dosis de perampanel se ajusta conforme al efecto clínico, independientemente de otros antiepilépticos.

Efecto de perampanel en los sustratos de CYP3A

En sujetos sanos, Ampenaia (6 mg una vez al día durante 20 días) disminuyó el AUC de midazolam en un 13 %. No se puede descartar una disminución mayor en la exposición de midazolam (u otros sustratos de CYP3A sensibles) a dosis más altas de Ampenaia.

Efecto de los inductores del citocromo P450 en la farmacocinética de perampanel

Se espera que los inductores potentes del citocromo P450, como la rifampicina y la hierba de San Juan, reduzcan las concentraciones de perampanel y no se puede descartar la posibilidad de alcanzar concentraciones plasmáticas más altas de metabolitos reactivos en presencia de estos inductores. Se ha demostrado que felbamato reduce las concentraciones de algunos medicamentos y puede asimismo reducir las concentraciones de perampanel.

Efecto de los inhibidores del citocromo P450 en la farmacocinética de perampanel

En sujetos sanos, el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol (400 mg una vez al día durante 10 días) aumentó el AUC de perampanel en un 20 % y prolongó la semivida de perampanel en un 15 % (67,8 horas frente a 58,4 horas). No se pueden descartar efectos mayores cuando se combine perampanel con un inhibidor de

CYP3A que tenga una semivida mayor que la de ketoconazol o cuando se administre el inhibidor durante un periodo de tratamiento más prolongado.

Levodopa

En sujetos sanos, Ampenaia (4 mg una vez al día durante 19 días) no tuvo ningún efecto en la $C_{\text{máx}}$ o el AUC de la levodopa.

Alcohol

Los efectos de perampanel en las tareas que requieren un estado de alerta y vigilia, como la capacidad para conducir, fueron aditivos o supra-aditivos a los efectos del propio alcohol, como se demostró en un estudio de interacción farmacodinámica en sujetos sanos. La administración de múltiples dosis de 12 mg/día de perampanel aumentó los niveles de enfado, confusión y depresión, evaluados utilizando la escala de clasificación de 5 puntos del perfil del estado de ánimo (ver sección 5.1). Estos efectos pueden observarse asimismo cuando se utiliza Ampenaia en combinación con otros depresores del sistema nervioso central (SNC).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes adolescentes de ≥ 12 años de edad y de niños de entre 4 y 11 años de edad, no se observaron diferencias destacables en comparación con la población adulta

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil y anticonceptivos en hombres y mujeres

No se recomienda utilizar Ampenaia en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos a menos que sea claramente necesario. Ampenaia puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales que contienen progesterona. Por tanto, se recomienda el uso de un método anticonceptivo no hormonal adicional (ver secciones 4.4 y 4.5).

Embarazo

Hay datos limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de perampanel en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indicaron efectos teratogénicos en ratas ni en conejos, aunque se observó embriotoxicidad en ratas con dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Ampenaia durante el embarazo.

Lactancia

Los estudios en ratas lactantes muestran que perampanel y/o sus metabolitos se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3). Se desconoce si perampanel se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Ampenaia tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En el estudio de fertilidad en ratas se observaron ciclos estrales prolongados e irregulares en las hembras con las dosis altas (30 mg/kg); sin embargo, estos cambios no afectaron a la fertilidad ni al desarrollo embrionario temprano. No se observó ningún efecto en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3). No se ha establecido el efecto de perampanel en la fertilidad de los seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ampenaia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Perampanel puede producir mareo y somnolencia y, por lo tanto, puede tener un efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se aconseja que los pacientes no conduzcan, ni utilicen máquinas complejas ni realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que sepan si perampanel afecta a su capacidad para realizar estas actividades (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En todos los ensayos, tanto controlados como no controlados, en pacientes con crisis de inicio parcial, 1639 pacientes han recibido perampanel, de los cuales 1147 han recibido tratamiento durante 6 meses y 703 sujetos durante más de 12 meses.

En los estudios controlados y no controlados en pacientes con crisis tonicoclónicas generalizadas primarias, 114 pacientes han recibido perampanel, de los cuales 68 han recibido tratamiento durante 6 meses y 36 sujetos durante más de 12 meses.

Reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión del tratamiento:

En los ensayos clínicos de fase III controlados de crisis de inicio parcial, la tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 1,7 % (3/172), 4,2 % (18/431) y 13,7 % (35/255) en los pacientes aleatorizados a recibir perampanel a las dosis recomendadas de 4 mg, 8 mg y 12 mg/día, respectivamente, y del 1,4 % (6/442) en los pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % en todo el grupo de perampanel y más frecuentes que con placebo) que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron el mareo y la somnolencia.

En el ensayo clínico de fase III controlado de crisis tonicoclónicas generalizadas primarias, la tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 4,9 % (4/81) en los pacientes aleatorizados a recibir 8 mg de perampanel y del 1,2 % (1/82) en los pacientes aleatorizados a recibir placebo. La reacción adversa más frecuente (≥ 2 % en el grupo de perampanel y más frecuente que con placebo) que dio lugar a la suspensión del tratamiento fue el mareo.

Uso poscomercialización

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) incluida la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociadas al tratamiento con perampanel (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas, identificadas en base a la revisión de la base de datos completa de los estudios clínicos con Ampenaia, según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar las reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Agresividad Enfado Ansiedad Estado de confusión	Ideación suicida Intento de suicidio Alucinaciones Trastorno psicótico	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Somnolencia	Ataxia Disartria Trastorno del equilibrio Irritabilidad		
Trastornos oculares		Diplopía Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos gastrointestinales		Náuseas		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)* Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda		
Trastornos generales		Trastorno de la marcha Fatiga		
Exploraciones complementarias		Aumento del peso		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caída		

* Ver sección 4.4

Población pediátrica

Según la base de datos de ensayos clínicos de 196 adolescentes expuestos a perampanel elaborada a partir de estudios con doble enmascaramiento para crisis de inicio parcial y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, el perfil de seguridad general en los adolescentes fue similar al observado en los adultos, salvo por la agresividad, que se observó con más frecuencia en los adolescentes que en los adultos.

Según la base de datos de ensayos clínicos de 180 pacientes pediátricos expuestos a perampanel elaborada a partir de un estudio abierto y multicéntrico, el perfil de seguridad general en los niños fue similar al observado en los adolescentes y los adultos, salvo por la somnolencia, la irritabilidad, la agresividad y la agitación, que se observaron con más frecuencia en el estudio pediátrico en comparación con los estudios en los adolescentes y los adultos.

Los datos disponibles sobre los niños no sugirieron ningún efecto clínicamente significativo de perampanel en los parámetros de crecimiento y desarrollo, entre los que se incluyen el peso corporal, la estatura, la función tiroidea, el nivel del factor de crecimiento análogo a la insulina tipo 1 (IGF-1), la cognición (valorada mediante la evaluación neuropsicológica de Aldenkamp-Baker [ABNAS]), el comportamiento (evaluado mediante la lista de verificación del comportamiento infantil [CBCL]) y la destreza (evaluada mediante la prueba de tablero perforado con ranuras Lafayette [LGPT]). Sin embargo, los efectos a largo plazo (superiores a 1 año) sobre el aprendizaje, la inteligencia, el crecimiento, la función endocrina y la pubertad en niños siguen siendo desconocidos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se han producido casos de sobredosis intencionadas y accidentales posteriores a la comercialización en pacientes pediátricos con dosis de perampanel de hasta 36 mg y en pacientes adultos con dosis de hasta 300 mg. Entre las reacciones adversas que se observaron se incluyen alteraciones del estado mental, agitación, comportamiento agresivo, coma y nivel de consciencia disminuido. Los pacientes se recuperaron sin secuelas.

No se dispone de ningún antídoto específico para los efectos de perampanel.

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. En vista de su semivida prolongada, los efectos causados por perampanel podrían ser duraderos. Debido al bajo nivel de aclaramiento renal, es poco probable que intervenciones especiales como la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión resulten útiles.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX22

Mecanismo de acción

Perampanel es el primer antagonista en su clase no competitivo y selectivo de los receptores ionotrópicos de glutamato de tipo AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico) en las neuronas postsinápticas. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central e interviene en diversos trastornos neurológicos causados por una sobreexcitación neuronal. Se cree que la

activación de los receptores de AMPA por el glutamato media en la mayor parte de la transmisión sináptica excitatoria rápida en el cerebro. En los estudios *in vitro*, perampanel no compitió con AMPA por la unión a los receptores de AMPA, sino que la unión de perampanel fue desplazada por los antagonistas no competitivos de los receptores de AMPA, lo que indica que perampanel es un antagonista no competitivo de los receptores de AMPA. *In vitro*, perampanel inhibió el aumento de calcio intracelular inducido por AMPA (aunque no el inducido por NMDA). *In vivo*, perampanel prolongó de forma significativa la latencia de las crisis en un modelo de crisis inducidas por AMPA.

El mecanismo exacto por el que perampanel ejerce sus efectos antiepilépticos en los seres humanos todavía no está totalmente elucidado.

Efectos farmacodinámicos

Se realizó un análisis farmacocinético y farmacodinámico (eficacia) basado en los datos agrupados de los 3 ensayos de eficacia en las crisis de inicio parcial. Además, se realizó un análisis farmacocinético y farmacodinámico (eficacia) en un ensayo de eficacia para crisis tónicoclónicas generalizadas primarias. En ambos análisis, la exposición a perampanel se correlaciona con una disminución de la frecuencia de las crisis.

Rendimiento psicomotor

Dosis únicas y múltiples de 8 mg y 12 mg produjeron un deterioro del rendimiento psicomotor en voluntarios sanos de forma dosis dependiente. Los efectos de perampanel en tareas complejas como la capacidad para conducir fueron aditivos o supra-aditivos a los efectos negativos del alcohol. Los resultados de las pruebas del rendimiento psicomotor volvieron a los valores basales en el plazo de 2 semanas tras suspender la administración de perampanel.

Función cognitiva

En un estudio en voluntarios sanos para evaluar los efectos de perampanel en el estado de alerta y la memoria utilizando una serie de pruebas estándar, no se observaron efectos de perampanel tras administrar dosis únicas y múltiples de hasta 12 mg/día de perampanel.

En un estudio controlado con placebo realizado en pacientes adolescentes, no se observaron cambios significativos en la cognición en relación con placebo utilizando la Puntuación de Cognición Global del Sistema CDR [Cognitive Drug Research (CDR, por sus siglas en inglés)]. En la fase de extensión abierta, no se observaron cambios significativos en la puntuación global del sistema CDR tras 52 semanas de tratamiento con perampanel (ver sección 5.1 Población pediátrica).

En un estudio abierto no comparativo llevado a cabo en pacientes pediátricos, no se observaron cambios clínicamente importantes en la función cognitiva en relación con los valores iniciales medidos mediante la evaluación ABNAS después del tratamiento concomitante con perampanel (ver sección 5.1 Población pediátrica).

Estado de alerta y de ánimo

Los niveles de alerta (vigilia) se redujeron de forma dosis dependiente en los sujetos sanos que recibieron de 4 a 12 mg/día de perampanel. Hubo un deterioro del estado de ánimo únicamente tras la administración de 12 mg/día; los cambios en el estado de ánimo fueron pequeños y reflejaron una reducción general del estado de alerta. Asimismo, la administración de dosis múltiples de 12 mg/día de perampanel potenció los efectos del alcohol sobre el estado de vigilia y de alerta y aumentó los niveles de enfado, confusión y depresión, evaluados utilizando la escala de clasificación de 5 puntos del perfil del estado de ánimo.

Electrofisiología cardíaca

Perampanel no prolongó el intervalo QTc cuando se administró a dosis diarias de hasta 12 mg/día y no tuvo ningún efecto dosis dependiente o clínicamente importante en la duración del QRS.

Eficacia clínica y seguridad

Crisis de inicio parcial

La eficacia de perampanel en las crisis de inicio parcial se estableció en tres ensayos multicéntricos, controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, de 19 semanas de tratamiento concomitante en pacientes adultos y adolescentes. Los pacientes tenían crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria y no estaban adecuadamente controlados con uno a tres antiepilépticos concomitantes. Durante el periodo basal de 6 semanas, los pacientes tenían que presentar más de cinco crisis y ningún periodo de más de 25 días sin crisis. En estos tres ensayos, la duración media de la epilepsia en los pacientes era de aproximadamente 21,06 años. Entre el 85,3 % y el 89,1 % de los pacientes tomaban de dos a tres antiepilépticos concomitantes con o sin estimulación concurrente del nervio vago.

En dos estudios (estudios 304 y 305) se compararon dosis de 8 y 12 mg/día de perampanel con placebo y en el tercer estudio (estudio 306) se compararon dosis de 2, 4 y 8 mg/día de perampanel con placebo. En los tres ensayos, tras una fase basal de 6 semanas para establecer la frecuencia basal de las crisis antes de la aleatorización, se aleatorizó a los pacientes y se les ajustó la dosis a la dosis aleatorizada. Durante la fase de ajuste de la dosis en los tres ensayos, el tratamiento se inició con 2 mg/día y se aumentó en incrementos semanales de 2 mg/día hasta alcanzar la dosis diana. Los pacientes que presentaban reacciones adversas intolerables podían continuar con la misma dosis o se les podía reducir la dosis hasta la última dosis tolerada. En los tres ensayos, a la fase de ajuste de la dosis le siguió una fase de mantenimiento que duró 13 semanas. En esta fase los pacientes tenían que recibir una dosis estable de perampanel.

Las tasas de respondedores del 50 % agrupados fueron del 19 % con el placebo, 29 % con 4 mg, 35 % con 8 mg y 35 % con 12 mg. Se observó un efecto estadísticamente significativo en la disminución de la frecuencia de las crisis durante 28 días (desde la fase basal hasta la fase de tratamiento), en comparación con el grupo de placebo, con el tratamiento de perampanel a dosis de 4 mg/día (Estudio 306), 8 mg/día (Estudios 304, 305 y 306) y 12 mg/día (Estudios 304 y 305). Las tasas de respondedores del 50 % en los grupos de 4 mg, 8 mg y 12 mg fueron del 23,0 %, 31,5 % y 30,0 % respectivamente en combinación con los antiepilépticos inductores de la enzima, y del 33,3 %, 46,5 % y 50,0 % cuando se administró perampanel en combinación con antiepilépticos no inductores de la enzima. Estos estudios demuestran que la administración una vez al día de dosis de 4 mg a 12 mg de perampanel fue significativamente más eficaz que el placebo como tratamiento concomitante en esta población.

Los datos de estudios controlados con placebo demuestran que con una dosis de 4 mg de perampanel una vez al día, se observa una mejoría en el control de las crisis y este beneficio es mayor a medida que se incrementa la dosis a 8 mg/día. No se observó un beneficio en la eficacia con la dosis de 12 mg en comparación con la dosis de 8 mg en la población global. Se observó un beneficio con la dosis de 12 mg en algunos pacientes que toleran la dosis de 8 mg y cuando la respuesta clínica a esa dosis era insuficiente. Se consiguió una reducción clínicamente significativa en la frecuencia de las crisis en relación con el placebo ya en la segunda semana de administración, cuando los pacientes alcanzaron una dosis diaria de 4 mg.

Entre un 1,7 y un 5,8 % de los pacientes tratados con perampanel en los estudios clínicos dejaron de presentar crisis convulsivas durante el periodo de mantenimiento de 3 meses en comparación con el 0 %-1,0 % de los que recibieron placebo.

Estudio de extensión abierta

El 97 % de los pacientes que completaron los ensayos aleatorizados en pacientes con crisis de inicio parcial fueron incluidos en el estudio de extensión abierta (n=1186). Los pacientes del ensayo aleatorizado se pasaron a perampanel durante 16 semanas seguidas de un periodo de mantenimiento a largo plazo (≥ 1 año). El promedio de la dosis diaria media fue de 10,05 mg.

Crisis tonicoclónicas generalizadas primarias

El uso de perampanel como tratamiento concomitante en pacientes de 12 años y mayores con epilepsia idiopática generalizada que presentaban crisis tonicoclónicas generalizadas primarias se estableció en un estudio multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado (Estudio 332). Los pacientes elegibles tratados con una dosis estable de 1 a 3 antiepilépticos y que presentaron al menos 3 crisis tonicoclónicas generalizadas primarias durante el periodo basal de 8 semanas fueron aleatorizados a perampanel o a placebo. La población incluyó a 164 pacientes (perampanel n=82, placebo n=82). Se ajustó

la dosis a los pacientes durante cuatro semanas hasta alcanzar una dosis diana de 8 mg al día o la dosis más alta tolerada. Los pacientes recibieron tratamiento durante 13 semanas más con el último nivel de dosis alcanzado al final del periodo de ajuste. El periodo total de tratamiento fue de 17 semanas. El medicamento del estudio se administró una vez al día.

La tasa de respondedores del 50 % de crisis tonicoclónicas generalizadas primarias durante el periodo de mantenimiento fue significativamente más alta en el grupo de perampanel (58,0 %) que en el grupo de placebo (35,8 %), $p=0,0059$. La tasa de respondedores del 50 % fue del 22,2 % en combinación con los antiepilépticos inductores de la enzima y del 69,4 % cuando se administró perampanel en combinación con antiepilépticos no inductores de la enzima. El número de pacientes tratados con perampanel que tomaron antiepilépticos inductores de la enzima fue pequeño ($n=9$). La mediana del cambio porcentual en la frecuencia de crisis tonicoclónicas generalizadas primarias en un periodo de 28 días durante los periodos de ajuste y de mantenimiento (combinados) en relación con los valores previos a la aleatorización fue mayor con perampanel (-76,5 %) que con placebo (-38,4 %), $p<0,0001$. Durante el periodo de mantenimiento de 3 meses, el 30,9 % (25/81) de los pacientes tratados con perampanel en los estudios clínicos dejaron de presentar crisis tonicoclónicas generalizadas primarias en comparación con el 12,3 % (10/81) de los pacientes tratados con placebo.

Otros subtipos de crisis idiopáticas generalizadas

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de perampanel en pacientes con crisis mioclónicas. Los datos disponibles no son suficientes para extraer conclusiones. No se ha demostrado la eficacia de perampanel en el tratamiento de las crisis de ausencia. En el estudio 332, en pacientes con crisis tonicoclónicas generalizadas primarias que presentaban también crisis mioclónicas concomitantes, la ausencia de crisis se alcanzó en el 16,7 % (4/24) de los pacientes tratados con perampanel en comparación con el 13,0 % (3/23) de los pacientes tratados con placebo. En los pacientes con crisis de ausencia concomitantes, la ausencia de crisis se alcanzó en el 22,2 % (6/27) de los pacientes tratados con perampanel en comparación con el 12,1 % (4/33) de los pacientes tratados con placebo. La ausencia de todas las crisis se alcanzó en el 23,5 % (19/81) de los pacientes tratados con perampanel en comparación con el 4,9 % (4/81) de los pacientes tratados con placebo.

Fase de extensión abierta

De los 140 pacientes que finalizaron el estudio 332, 114 pacientes (81,4 %) entraron en la fase de extensión. Los pacientes del ensayo aleatorizado se pasaron a perampanel durante 6 semanas seguidas de un periodo de mantenimiento a largo plazo (≥ 1 año). En la fase de extensión, el 73,7 % (84/114) de los pacientes recibió una dosis diaria modal de perampanel superior a 4-8 mg/día y el 16,7 % (19/114) recibió una dosis diaria modal superior a 8-12 mg/día. Se observó una reducción en la frecuencia de las crisis tonicoclónicas generalizadas primarias de al menos el 50 % en el 65,9 % (29/44) de los pacientes tras 1 año de tratamiento durante la fase de extensión (en relación con la frecuencia basal de crisis antes de recibir perampanel). Estos datos fueron coherentes con los del cambio porcentual en la frecuencia de crisis y mostraron que la tasa de respondedores del 50 % de crisis tonicoclónicas generalizadas primarias fue por lo general estable con el tiempo desde aproximadamente la semana 26 hasta el final del año 2. Se observaron resultados similares al evaluar con el tiempo todas las crisis y las crisis de ausencia frente a las mioclónicas.

Cambio a monoterapia

En un estudio retrospectivo de práctica clínica, 51 pacientes con epilepsia que recibían perampanel como tratamiento adyuvante se pasaron a perampanel en monoterapia. La mayoría de estos pacientes presentaban antecedentes de crisis de inicio parcial. De estos, 14 pacientes (27 %) volvieron al tratamiento adyuvante en los meses siguientes. Se hizo un seguimiento a 34 pacientes durante al menos 6 meses, de los cuales 24 pacientes (71 %) siguieron recibiendo perampanel en monoterapia durante al menos 6 meses. Se hizo un seguimiento a 10 pacientes durante al menos 18 meses, de los cuales 3 pacientes (30 %) siguieron recibiendo perampanel en monoterapia durante al menos 18 meses.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido un aplazamiento para presentar los resultados de los

ensayos realizados con perampanel en uno o más grupos de la población pediátrica en epilepsias resistentes al tratamiento (síndromes epilépticos relacionados con la localización y con la edad) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en adolescentes y en pacientes pediátricos).

Los tres estudios pivotaes, doble ciego, controlados con placebo y de fase III incluyeron a 143 adolescentes de entre 12 y 18 años. Los resultados en estos adolescentes fueron similares a los observados en la población adulta.

El estudio 332 incluyó a 22 adolescentes de entre 12 y 18 años. Los resultados en estos adolescentes fueron similares a los observados en la población adulta.

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 19 semanas con una fase de extensión abierta (estudio 235) para evaluar los efectos a corto plazo de perampanel en la cognición (intervalo de dosis diana de 8 a 12 mg una vez al día) como tratamiento adyuvante en 133 (perampanel n=85, placebo n=48) pacientes adolescentes de 12 a menos de 18 años de edad, con crisis de inicio parcial insuficientemente controladas. La función cognitiva se evaluó utilizando la puntuación t de cognición global del sistema CDR, que es una puntuación combinada obtenida a partir de los resultados en 5 dominios que evalúan la capacidad de atención, la atención sostenida, la calidad de la memoria episódica secundaria, la calidad de la memoria de trabajo y la velocidad de la memoria. El cambio medio (DE) desde el inicio hasta el final del tratamiento doble ciego (19 semanas) en la puntuación t de cognición global del sistema CDR fue 1,1 (7,14) en el grupo de placebo y (menos) -1,0 (8,86) en el grupo de perampanel, con la diferencia entre los grupos de tratamiento en las medias de los mínimos cuadrados (IC del 95 %) = (menos) -2,2 (-5,2, 0,8). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (p=0,145). Las puntuaciones t de cognición globales del sistema CDR para el placebo y perampanel fueron 41,2 (10,7) y 40,8 (13,0), respectivamente, al inicio. Para los pacientes tratados con perampanel en la fase de extensión abierta (n=112), el cambio medio (DE) desde el inicio hasta el final del tratamiento abierto (52 semanas) en la puntuación t de cognición global del sistema CDR fue (menos) -1,0 (9,91). No fue un cambio estadísticamente significativo (p=0,96). Tras un periodo de hasta 52 semanas de tratamiento con perampanel (n=114), no se observó ningún efecto en el crecimiento óseo. No se observó ningún efecto en el peso, altura o desarrollo sexual tras un periodo de hasta 104 semanas de tratamiento (n=114).

Se llevó a cabo un estudio abierto no comparativo (Estudio 311) para evaluar la relación de exposición-eficacia de perampanel como tratamiento concomitante en 180 pacientes pediátricos (de 4 a 11 años de edad) con crisis de inicio parcial insuficientemente controladas o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias. Se ajustó la dosis a los pacientes durante 11 semanas hasta alcanzar una dosis diana de 8 mg al día o la dosis más alta tolerada (que no superase los 12 mg al día) para los pacientes que no hubieran tomado medicamentos antiepilépticos concomitantes inductores de CYP3A (carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina y fenitoína), o bien 12 mg al día o la dosis más alta tolerada (que no superase los 16 mg/día) para los pacientes que estuvieran tomando un medicamento antiepiléptico concomitante inductor de CYP3A. La dosis de perampanel lograda al final del ajuste se mantuvo durante 12 semanas (durante un total de 23 semanas de exposición) al finalizar el estudio primario. Se trató a los pacientes que pasaron a la fase de ampliación durante 29 semanas adicionales durante una exposición total de 52 semanas.

En los pacientes con crisis de inicio parcial (n=148 pacientes), el cambio en la mediana de la frecuencia de las crisis durante 28 días, la tasa de respondedores del 50 % o superior y la tasa de libre de crisis después de 23 semanas de tratamiento con perampanel fueron -40,1 %, 46,6 % (n=69/148) y 11,5 % (n=17/148), respectivamente, para las crisis de inicio parcial totales. Los efectos del tratamiento en la reducción de la mediana de la frecuencia de las crisis (semanas 40-52: n=108 pacientes, -69,4 %), la tasa de respondedores del 50 % (semanas 40-52: 62,0 %, n=67/108) y la tasa de libre de crisis (semanas 40-52: 13,0 %, n=14/108) se mantuvieron después de 52 semanas de tratamiento con perampanel.

En un subgrupo de pacientes que presentaron crisis de inicio parcial con crisis generalizadas secundarias (n=54 pacientes), los valores correspondientes fueron -58,7 %, 64,8 % (n=35/54) y 18,5 % (n=10/54), respectivamente, para las crisis tónicoclónicas generalizadas secundarias. Los efectos del tratamiento en la reducción de la mediana de la frecuencia de las crisis (semanas 40-52: n=41 pacientes, -73,8 %), la tasa de respondedores del 50 % (semanas 40-52: 80,5 %, n=33/41) y la tasa de libre de crisis (semanas 40-52: 24,4 %, n=10/41) se mantuvieron después de 52 semanas de tratamiento con perampanel.

En los pacientes con crisis tónicoclónicas generalizadas primarias (n=22 pacientes: 19 pacientes con edades comprendidas entre los 7-<12 años de edad y 3 pacientes entre los 4-<7 años de edad), el cambio en la mediana de la frecuencia de las crisis durante 28 días, la tasa de respondedores del 50 % o superior y la tasa de libre de crisis fueron -69,2 %, 63,6 % (n=14/22) y 54,5 % (n=12/22), respectivamente. Los efectos del tratamiento en la reducción de la mediana de la frecuencia de las crisis (semanas 40-52: n=13 pacientes, -100,0 %), la tasa de respondedores del 50 % (semanas 40-52: 61,5 %, n=8/13) y la tasa de libre de crisis (semanas 40-52: 38,5 %, n=5/13) se mantuvieron después de 52 semanas de tratamiento con perampanel. Se debe tomar estos resultados con precaución, ya que el número de pacientes es muy reducido.

Se obtuvieron resultados similares en un subgrupo de pacientes con crisis tónicoclónicas generalizadas primarias de epilepsia idiopática generalizada (EIG) (n=19 pacientes: 17 pacientes con edades comprendidas entre los 7-<12 años de edad y 2 pacientes con edades comprendidas entre los 4-<7 años de edad); los valores correspondientes en este caso fueron -56,5 %, 63,2 % (n=12/19) y 52,6 % (n=10/19), respectivamente. Los efectos del tratamiento en la reducción de la mediana de la frecuencia de las crisis (semanas 40-52: n=11 pacientes, -100,0 %), la tasa de respondedores del 50 % (semanas 40-52: 54,5 %, n=6/11) y la tasa de libre de crisis (semanas 40-52: 36,4 %, n=4/11) se mantuvieron después de 52 semanas de tratamiento con perampanel. Se debe tomar estos resultados con precaución, ya que el número de pacientes es muy reducido.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de perampanel en sujetos adultos sanos (intervalo de edad de 18 a 79 años), en adultos adolescentes y pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial y crisis tónicoclónicas generalizadas primarias, en adultos con enfermedad de Parkinson, en adultos con neuropatía diabética, en adultos con esclerosis múltiple y en pacientes con insuficiencia hepática.

Absorción

Perampanel se absorbe fácilmente tras la administración oral sin indicios de un metabolismo de primer paso marcado. La administración de los comprimidos de perampanel junto con alimentos ricos en grasas no afectó a la exposición plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) o a la exposición total ($AUC_{0-\text{inf}}$) de perampanel. El $t_{\text{máx}}$ se retrasó aproximadamente 1 hora en comparación con la administración en ayunas.

Distribución

Los datos de los estudios *in vitro* indican que aproximadamente el 95 % de perampanel se une a las proteínas plasmáticas.

Los estudios *in vitro* demuestran que perampanel no es un sustrato o un inhibidor significativo de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3, de los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1, 2, 3 y 4, de los transportadores de cationes orgánicos (OCT) 1, 2 y 3 y de los transportadores de eflujo, la glucoproteína P y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Biotransformación

Perampanel se metaboliza de forma extensa mediante oxidación primaria y glucuronidación posterior. El metabolismo de perampanel está mediado principalmente por CYP3A según los resultados de los estudios clínicos realizados en sujetos sanos que recibieron perampanel radiomarcado y la corroboración de los estudios *in vitro* que utilizaron enzimas de CYP humanas recombinantes y microsomas hepáticos humanos. Tras la administración de perampanel radiomarcado, solo se observaron cantidades mínimas de los metabolitos de perampanel en el plasma.

Eliminación

Tras la administración de una dosis de perampanel radiomarcado a 8 adultos o a sujetos de edad avanzada sanos, aproximadamente el 30 % de la radiactividad recuperada se encontró en la orina y el 70 % en las heces. La radiactividad recuperada en la orina y las heces estaba principalmente compuesta de una mezcla de metabolitos oxidativos y conjugados. En un análisis farmacocinético poblacional de los datos agrupados de 19 estudios de fase I, el $t_{1/2}$ promedio de perampanel fue de 105 horas. Cuando se administró en combinación con el inhibidor potente de CYP3A, carbamazepina, el $t_{1/2}$ promedio fue de 25 horas.

Linealidad/No linealidad

En un análisis farmacocinético poblacional de datos agrupados a partir de veinte estudios de fase I en sujetos sanos que recibieron entre 0,2 y 36 mg de perampanel, tanto en monodosis como en múltiples dosis, de un estudio de fase II y de cinco estudios de fase III en pacientes con crisis de inicio parcial que recibieron entre 2 y 16 mg/día de perampanel y de dos estudios de fase III en pacientes con crisis tonicoclónicas generalizadas primarias que recibieron entre 2 y 14 mg/día de perampanel, se observó una relación lineal entre la dosis y las concentraciones plasmáticas de perampanel.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de perampanel tras una sola dosis de 1 mg en 12 pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh A y B, respectivamente) en comparación con 12 sujetos sanos y emparejados en cuanto a los datos demográficos. El aclaramiento aparente medio de perampanel no unido en los pacientes con insuficiencia leve fue de 188 ml/min frente a 338 ml/min en los controles emparejados, y en los pacientes con insuficiencia moderada fue de 120 ml/min frente a 392 ml/min en los controles emparejados. El $t_{1/2}$ fue mayor en los sujetos con insuficiencia leve (306 h frente a 125 h) y con insuficiencia moderada (295 h frente a 139 h) en comparación con los pacientes sanos emparejados.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado formalmente la farmacocinética de perampanel en pacientes con insuficiencia renal. Perampanel se elimina casi exclusivamente por metabolismo, seguido de una rápida excreción de los metabolitos; solo se observan cantidades mínimas de los metabolitos de perampanel en el plasma. En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial que tenían niveles de aclaramiento de la creatinina entre 39 y 160 ml/min y que recibieron hasta 12 mg/día de perampanel en los ensayos clínicos controlados con placebo, el aclaramiento de perampanel no se vio afectado por el aclaramiento de la creatinina. En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis tonicoclónicas generalizadas primarias que recibieron hasta 8 mg/día de perampanel en un estudio clínico controlado con placebo, el aclaramiento de creatinina basal no afectó al aclaramiento de perampanel.

Sexo

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial que recibieron hasta 12 mg/día de perampanel y de pacientes con crisis tonicoclónicas generalizadas primarias que recibieron hasta

8 mg/día de perampanel en los ensayos clínicos controlados con placebo, el aclaramiento de perampanel en las mujeres fue un 18 % inferior (0,54 l/h) que en los hombres (0,66 l/h).

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial (intervalo de edad de 12 a 74 años) y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (intervalo de edad de 12 a 58 años), y que recibieron hasta 8 o 12 mg/día de perampanel en los ensayos clínicos controlados con placebo, no se encontró ningún efecto significativo de la edad en el aclaramiento de perampanel. No se considera necesario ajustar la dosis en las personas de edad avanzada (ver sección 4.2).

Población pediátrica

En un análisis farmacocinético poblacional de datos agrupados a partir de niños entre 4 y 11 años de edad, adolescentes de ≥ 12 años de edad y adultos, se observó que al aumentar el peso corporal también aumentó el aclaramiento de perampanel. Por lo tanto, es necesario ajustar la dosis en niños de 4 a 11 años de edad que pesen < 30 kg (ver sección 4.2).

Estudios de interacciones con otros medicamentos

Evaluación in vitro de las interacciones con otros medicamentos

Inhibición de las enzimas metabolizadoras de medicamentos

En microsomas hepáticos humanos, perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) tuvo un efecto inhibitorio débil en CYP2C8 y UGT1A9 entre otras enzimas de CYP y UGT hepáticas importantes.

Inducción de las enzimas metabolizadoras de medicamentos

En comparación con los controles positivos (entre ellos fenobarbital y rifampicina), se encontró que perampanel induce de forma débil el CYP2B6 (30 $\mu\text{mol/l}$) y CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) entre otras enzimas del CYP y UGT hepáticas importantes en hepatocitos humanos cultivados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

En el estudio de fertilidad en ratas se observaron ciclos estrales prolongados e irregulares con la dosis máxima tolerada (30 mg/kg) en las hembras; sin embargo, estos cambios no afectaron a la fertilidad ni al desarrollo embrionario temprano. No se observó ningún efecto en la fertilidad de los machos.

Se determinó la excreción en la leche materna en ratas a los 10 días después del parto. Los niveles alcanzaron el máximo a la hora y fueron 3,65 veces mayores que los niveles en plasma.

En un estudio de toxicidad en el desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se observaron anomalías en el parto y en las condiciones de lactancia a dosis tóxicas para la madre y el número de fetos muertos aumentó en las crías. No se vio afectado el desarrollo conductual y reproductor de las crías, pero algunos parámetros de desarrollo físico mostraron cierto retraso, que probablemente sea secundario a los efectos en el SNC debidos a la farmacología de perampanel. La transferencia placentaria fue relativamente baja; el 0,09 % o menos de la dosis administrada se detectó en el feto.

Los datos de los estudios no clínicos muestran que perampanel no fue genotóxico y no presentó potencial carcinogénico. La administración de las dosis máximas toleradas a ratas y monos produjo signos clínicos en el SNC debidos a la farmacología y una reducción del peso corporal terminal. No hubo cambios directamente atribuibles a perampanel en la patología o la histopatología clínicas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo

Lactosa monohidrato
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Povidona K-30
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

Ampenaia 2 mg comprimidos recubiertos con película

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Talco
Macrogol 8000
Dióxido de titanio
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Ampenaia 4 mg comprimidos recubiertos con película

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Talco
Macrogol 8000
Dióxido de titanio
Óxido de hierro rojo (E172)

Ampenaia 6 mg comprimidos recubiertos con película

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Talco
Macrogol 8000
Dióxido de titanio
Óxido de hierro rojo (E172)

Ampenaia 8 mg comprimidos recubiertos con película

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Talco
Macrogol 8000
Dióxido de titanio
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

Ampenaia 10 mg comprimidos recubiertos con película

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Talco
Macrogol 8000
Dióxido de titanio

Óxido de hierro, amarillo (E172)
Laca de aluminio carmín de índigo (E132)

Ampenaia 12 mg comprimidos recubiertos con película

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Talco
Macrogol 8000
Dióxido de titanio
Laca de aluminio carmín de índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/aluminio

Ampenaia 2 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaños de envase: 7 y 28 comprimidos recubiertos con película.

Ampenaia 4 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaños de envase: 7, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Ampenaia 6 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaños de envase: 7, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Ampenaia 8 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaños de envase: 7, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Ampenaia 10 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaños de envase: 7, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Ampenaia 12 mg comprimidos recubiertos con película

Tamaños de envase: 7, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ampenaia 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG – 91.558
Ampenaia 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG – 91.557
Ampenaia 6 mg comprimidos recubiertos con película EFG – 91.556
Ampenaia 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG – 91.555
Ampenaia 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG – 91.554
Ampenaia 12 mg comprimidos recubiertos con película EFG – 91.553

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2025