Perampanel – kam s ním II?

MUDr. Ondřej Strýček, prof. MUDr. Ivan Rektor CSc., FCMA, FANA

Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Masarykova univerzita, Středoevropský technologický institut – CEITEC, Centrum neurověd, Brno

Fycompa® (perampanel – PER) je antiepileptikem určeným k přídatné terapii nemocných s fokální i generalizovanou epilepsií starších 12 let. Má unikátní mechanismus účinku spočívající ve snížení hyperexcitability neuronů potlačením glutamatergní transmissione. Jeho nízký interaktivní potenciál lze využít při kombinované léčbě. Je bezpečný a dobře snášený, k čemuž přispívá i jeho užívání jednou denně. Je účinný lékem fokálních i tonicko-klonických záchvatů (generalizovaných a fokálních přecházejících do bilaterálních tonicko-klonických). Vykazuje dobrou snášenlivost i v dlouhodobém měřítku. Při správném použití (především pomalé titraci) může být vhodným lékem v přídatné terapii i v časných fázích léčby.

Klíčová slova: epilepsie, léčba, kompenzace, AMPA receptor, perampanel.

Perampanel – what to do with it II?

Fycompa® (perampanel – PER) is an antiepileptic drug for add-on therapy of focal and generalised epilepsy in patient older than 12 years. It has a unique mechanism of action based on decreasing neuronal hyperexcitability by suppressing glutamatergic transmission. Its interactive potential is low allowing combined therapy with other antiepileptic drugs. It is safe and its good tolerability is supported by once-daily dosing. It is effective for treatment focal and tonic-clonic seizures (generalized and focal to bilateral tonic-clonic seizures). It is well-tolerated even in long-term treatment. When rightly use (especially slowly titrated), it can be usable add-on therapy in early phase.

Key words: epilepsy, treatment, seizure freedom, AMPA receptor, perampanel.

Cílem léčby epilepsie je úplné potlačení epileptických záchvatů. To vede k přímému zlepšení zdravotního stavu pacienta i kvality jeho života. Dosažení bezzáchvatovosti je však často problematické a nereálné. Vždy bychom se měli snažit potlačit alespoň záchvaty tonicko-klonické (generalizované, či fokální přecházející do bilaterálních tonicko-klonických). Ty totiž nejvíce zvyšují riziko poranění a náhlého neočekávaného úmrtí (sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP) (Ryvlin et al., 2012; Tellez-Zenteno et Nguyen, 2009). Dosažení bezzáchvatovosti (kompenzace) by mělo být rychlé ale i racionální, tedy ne za cenu významných nežádoucích účinků. Jelikož u většiny pacientů (u 64 % dle Kwan et Brodie, 2001) je kompenzace dosaženo při léčbě prvním a/nebo druhým antiepileptikem, je výběr prvního (event. prvního přídatného) léku vždy velmi

důležitý. Zásadním problémem současné epileptologie je, že, až na výjimky, není léčba úplně personalizovaná. Neboli zatím neumíme působit na konkrétní mechanismus, který vede ke vzniku záchvatů u jednotlivého pacienta. Proto je léčba pacientů, kteří dostatečně nereagují na první anebo druhý podaný lék, obtížná a jsme nuceni přidávat další léky. Zohledňujeme především typ záchvatů, charakteristiku pacienta (pohlaví, věk, komorbiditu, socio-ekonomické faktory atd.) a profil léku (tolerabilita, bezpečnost a účinnost). Při výběru přídatného léku je velmi důležitá přítomnost interakcí a možnost supraaditivního účinku u léčiv s rozdílným mechanismem účinku. Supraditivního účinku je dosaženo, když je kombinace dvou léků účinnější, než je účinnost obou léků samotných. Nová antiepileptika se svými vlastnostmi do značné míry blíží těmto

naším požadavkům a perampanel mezi nimi hraje významnou úlohu (Tyrliková et al., 2019).

Perampanel

Vznik epileptického záchvatu je podmíněn zvýšením hypersynchronní neuronální excitability, do které jsou zapojené různé receptory. Většina antiepileptik (AE) snižuje kortikální excitabilitu působením na tyto receptory. Glutamát je významným excitačním neurotransmiterem a snížením jeho účinku lze snížit kortikální hyperexcitabilitu.

Perampanel (2 – (2-oxo-1-fenyl-5-pyridin-2-yl-1,2-dihydropyridin – 3-yl) benzonitril) (PER) je nekompetitivní a selektivní antagonist glutamátových receptorů typu AMPA (Hanada et al., 2011). Jeho antiepileptický účinek je založený na snížení postsynaptické excitability neuronální

membrány. AMPA receptor je iontový kanál na postsynaptické membráně, který zprostředkovává v mozku většinu rychlých excitačních neurotransmisí. Glutátem mediovaná aktivace AMPA receptorů vede k hyperexcitabilitě kortexu, která pak má za následek genezi či rychlé šíření epileptických záchvatů, především tonicko-klonických (Badawy et al., 2013).

Perampanel se významně váže na plazmatické bílkoviny (asi z 95 %). Rovnovážných koncentrací v plazmě dosahuje až po dvoutýdenním užívání (Tempelton, 2009). Je metabolizován játry pomocí CYP3A4 a má dlouhý eliminační poločas (105 hodin). Jeho efektivita může být snížena souběžným podáváním některých induktorů hepatálních enzymů jako fenytoin, oxkarbazepin a zvláště pak karbamazepin (Steinhoff et al., 2013; Kwan et al., 2015). Perampanel sám však významně nepůsobí na jaterní enzymy, neovlivňuje tedy výrazněji hladinu jiných antiepileptik (AE). Při jeho užívání se neobjevují žádné klinicky podstatné změny v laboratorních hodnotách a základních životních funkcích. Jedinou kontraindikací jeho podávání je hypersenzitivita na lék samotný nebo na některou pomocnou látku. Podávání v těhotenství a během kojení není doporučeno pro nedostatek dat. Úvodní dávka je 2 mg/den. Zvyšovat dávku PER můžeme optimálně podle tolerance o 2 mg/den po alespoň dvou týdnech až na maximální dávku 12 mg/den. V některých případech je účelné titraci dávky zpomalit – například u pacienta s anamnézou nežádoucích účinků po jiných AE, především psychiatrických a u pacientů přímo s psychiatrickým onemocněním. Jindy lze naopak zvyšovat dávku rychleji např. u pacientů, kteří souběžně užívají induktory jaterních enzymů, lze zvyšovat v týdenních intervalech a je často třeba vyšší cílová dávka. Podávání jednou denně však není třeba upravovat (Rektor, 2013).

Tolerabilita

Perampanel je velmi dobře tolerován. Pooled analýza observačních studií prokázala míru udržení na léčbě (tzv. retention rate – RR) po prvním roce léčby všeobecně 47,9 %, u pacientů pouze s fokálními 49,5 % a pouze s generalizovanými záchvaty 57,0 % (Rohracher et al., 2018). Nejvyšší RR po prvním roce léčby (83,2 %) dosahují pacienti s idiopatickou generalizovanou epilepsií s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (Villanueva, 2018). Nicméně

při použití PER jako prvního přídatného léku se RR po prvním roce léčby pohybuje obecně kolem 86,7 % (Centelas et al., 2017). Výše uvedené studie se zaměřovaly na RR po prvním roce terapie. Ale i v dlouhodobém měřítku je PER dobře tolerován. V pokračující otevřené studii zaměřené na pacienty s fokálními záchvaty byl RR po čtyřech letech léčby 39 % (Krauss et al., 2018). Analýza otevřených pokračujících studií u pacientů s tonicko-klonickými záchvaty, užívajících PER čtyři roky, prokázala RR kolem 50 %. Častěji byla léčba přerušena u pacientů s fokálními záchvaty přecházejícími do bilaterálních tonicko-klonických (FBTC) než u pacientů s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (GTC), což je vysvětlitelné přetrvávajícími fokálními záchvaty a delším trváním záchvatů ve skupině se záchvaty FBTC ve srovnání se skupinou s pouze se záchvaty typu GTC (Rektor et al., 2017). Výskyt i charakter nežádoucích účinků (NÚ) je podobný bez ohledu na typ záchvatů. Dle analýz otevřených pokračujících studií se během čtyřletého období alespoň jeden NÚ vyskytne u více než 91,5 % pacientů s fokálními záchvaty (Kwok et al., 2017) a u pacientů se záchvaty typu GTC u 86,2 % (Rektor et al., 2017).

Mezi nejčastější NÚ patří závratě, somnolence, bolest hlavy, únava, nárůst hmotnosti, iritabilita a nazofaryngitida (Krauss et al., 2018). Všechny tyto NÚ jsou závislé jak na dávce, tak na rychlosti titrace. Typicky se objevují na počátku léčby (Rugg-Gunn et al., 2014). Tolerabilita se zvyšuje v případě, že je PER použit v časné přídatné terapii než jako lék v pozdní linii u refrakterních pacientů (Mollins et al., 2017). Závažné NÚ spjaté s léčbou jsou velmi vzácné a jedná se především o konvulze, výraznější agresivitu, psychózu a suicidální chování. Celkem byla v otevřených pokračujících studiích pro NÚ ukončena léčba u 8,7–19 % pacientů (Rektor et al., 2017; Krauss et al., 2018). Nejčastěji vedou k ukončení léčby závratě, iritabilita a únava.

Obávanými NÚ jsou především psychiatrické/behaviorální (podrážděnost a agresivita). Jejich výskyt se napříč studiemi liší. Dle analýzy srovnávající výskyt psychiatrických NÚ u různých AE, vedly psychiatrické účinky při terapii PER k ukončení terapie u 16,7 % pacientů (Stephen et al., 2017). Některé studie sice neprokazují zvýšený výskyt NÚ při terapii PER u pacientů s psychiatrickou komorbiditou (Maurousset et al., 2016; Snoeijen-Schouwenaars et al., 2017). Všeobecně

ale předpokládáme, že pacient s psychiatrickou komorbiditou má větší pravděpodobnost rozvoje psychiatrických NÚ a je u něj nutná především pomalejší titrace (Villanueva et al., 2016). V tomto ohledu je zajímavé srovnání s levetiracetamem (LEV), u kterého je výskyt psychiatrických NÚ taktéž typický. V metaanalýze randomizovaných placebem kontrolovaných studií (Randomized Clinical Trials – RCT) vykazoval PER podobnou účinnost, ale vyšší výskyt psychiatrických NÚ jako LEV při použití maximálních dávek (při dávkách LEV 3000 mg/den, PER 12 mg/den) (Zhu et al., 2017). Ale při použití nižších cílových dávek (4 mg/den) a pomalejšího dávkovacího schématu (2 mg/2 týdny) je situace zcela odlišná. Ve srovnávací monocentrické studii s LEV vykazoval PER po roce vyšší RR (PER 87 % versus LEV 65 %) a méně nežádoucích účinků všeobecně ale i psychiatrických (Liguori et al., 2018). Podobné výsledky přinesla multicentrická observační studie, která poukazuje na důležitost pomalé titrace a vysoký RR při použití PER v časné přídatné terapii (Neuray et al., 2017). Zajímavé je, že kombinace PER s LEV nezvyšuje riziko psychiatrických NÚ (Centellas et al., 2017). Naopak, tato kombinace může být někdy výhodná. Vyšší pravděpodobnost kompenzace epilepsie byla totiž dokonce prokázána právě při kombinaci s modulátorem SV2A (levetiracetam, brivaracetam) (Rohracher et al., 2018).

Účinnost

PER je lék účinný pro léčbu fokálních i tonicko-klonických záchvatů. Analýza RCT studií prokázala účinnost PER jako přídatné terapie u fokálních záchvatů v dávkách 4, 8 a 12 mg/den (Sperling et al., 2016). Účinnost byla největší především ve skupině pacientů s frekvencí záchvatů v baseline $\leq 7,5$ /měsíc, kde 50% počet respondérů (Responder Rate – RR, procento pacientů, u nichž došlo ke snížení frekvence záchvatů minimálně o 50 %) činil 42,6–48,8 % v závislosti na dávce. Střední procento změny frekvence záchvatů za 28 dní (pozn. tedy v procentech vyjádřený pokles počtu záchvatů za měsíc sledování proti stavu před léčbou) bylo v této podskupině 32,3–47,7 %.

PER je taktéž účinný v přídatné terapii záchvatů tonicko-klonických všeobecně (GTC či FBTC). Střední procento změny frekvence záchvatů za 28 dní je 66,7 % u záchvatů FBTC a 80,6 % u záchvatů GTC. Počet respondérů byl

59,5 % u pacientů se záchvaty FBTC a 72,5 % u pacientů s GTC záchvaty (Rektor et al., 2017). Velmi dobrých výsledků je dosahováno u pacientů s idiopatickou generalizovanou epilepsií (IGE). Studie GENERAL s PER jako přídatnou terapií zaměřená pouze na pacienty s IGE prokázala po jednom roce léčby úplné potlačení záchvatů GTC v 63 %. Toho bylo dokonce dosaženo u 54 % pacientů s předchozí neúspěšnou léčbou valproátem. RR i bezzáchvatovost byly signifikantně vyšší, pokud byl PER použit jako časná přídatná (po ≤ 2 předchozích AE) než jako pozdní přídatná terapie (≥ 3 předchozích AE) (Villanueva et al., 2018).

Zajímavý pohled přináší i Montoyova studie (2017) hodnotící vývoj elektroklinických změn při použití PER jako přídatné terapie u pacientů s fokální a generalizovanou epilepsií po jednom roce léčby. 84,1 % pacientů s primárně generalizovanou epilepsií dosáhlo bezzáchvatovosti. Po jednom roce léčby byla zaznamenána 49,3% redukce v počtu generalizovaných epileptiformních výbojů a 79,7% redukce v celkovém průměrném trvání epileptiformních výbojů. Co se týče kombinace s jinými AE, je efektivita PER snížena při konkomitantní terapii s induktoři jaterních enzymů. Při kombinované léčbě s blokátory sodíkových kanálů je popsána nižší účinnost PER (Centellas et al., 2017), ale naopak právě při této kombinaci je dosaženo vyšší míry udržení na léčbě (Rohracher et al., 2018).

Místo perampanelu v léčebném algoritmu

V terapii epilepsie je všeobecnou snahou plná kompenzace dosažená v racionálně dlouhé době. V praxi se často setkáváme s dlouhými opakovanými neúspěšnými pokusy o kompenzaci neustálými změnami AE terapie. Změna léčby je pro lékaře i pacienta náročná a do jisté míry riziková. Vždy je nutné vybírat AE efektivní a s dobrým bezpečnostním profilem. Racionální

je kombinovat AE s rozdílným mechanismem účinku a potenciálně supraaditivním efektem (Margolis et al., 2010). Problémem posuzování účinnosti moderních antiepileptik jsou data získaná z randomizovaných kontrolovaných studií (RCT). V těch jsou kohorty složeny z farmakoresistentních a selektovaných pacientů, takže data ne nutně odpovídají profilu nemocných, které obvykle léčíme v neurologických ambulancích. Často nejsou k dispozici informace o účinnosti v časných fázích léčby (například jako prvního přídatného léku). V článku před dvěma lety (Rektor et al. Strýček, 2017) jsme se zabývali místem PER u refrakterních pacientů, nyní po dalších dvou letech máme dostatek dat z observačních studií z reálné praxe s časnou přídatnou terapií. Ty potvrzují vyšší účinnost a tolerabilitu PER při použití v časné přídatné terapii, než jako lék v pozdní terapii u vyselektovaných farmakoresistentních pacientů. Tento fakt všeobecně platí i pro ostatní AE. Nutná je obezřetnost při podávání PER u pacienta s psychiatrickou anamnézou (i když existují data popírající vyšší incidenci psychiatrických NÚ u psychiatricky nemocných pacientů). Není třeba se však výrazněji obávat kombinace s LEV (z hlediska výskytu psychiatrických NÚ). A protože má PER unikátní mechanismus účinku, lze jej dobře kombinovat s kterýmkoli jiným AE a můžeme tak využít potenciálního supraaditivního efektu.

U PER je velmi důležitá pomalá titrace, kterou lze většinu NÚ minimalizovat. Nejlépe je zvyšovat dávku o 2 mg ve dvoutýdenních intervalech a zpomalit při rozvoji NÚ. Naopak při kombinaci se silným induktoři jaterních enzymů lze titrovat rychleji a do vyšší cílové dávky. PER je lék s dobrou tolerabilitou, efektivitou a vysokým RR i po čtyřech rocích léčby. Tolerabilita i compliance pacienta s léčbou je zvýšena také podáváním jednou denně před spaním. Je velmi dobrým lékem pro léčbu fokálních i generalizovaných záchvatů s proká-

zanou dlouhodobou účinností. Účinnost na záchvaty FBTC a GTC je významným přínosem pro klinickou praxi. Potlačení těchto typů záchvatů je jedním z důležitých cílů při snaze o snížení mortality asociované s epilepsií.

Závěrem lze zopakovat myšlenku uvedenou již v předchozím článku, že PER by neměl být rezervován pouze pro vysoce farmakoresistentní pacienty, u nichž selhala všechna ostatní AE, ale mohl by si najít místo jako lék volby u pacientů, u kterých selhala monoterapie prvním anebo druhým AE.

Závěr

Perampanel je nové AE s unikátním mechanismem účinku. Vzhledem k relativně nízkému interaktivnímu potenciálu se může velmi dobře kombinovat s dalšími AEs. Nežádoucí účinky léčby jsou většinou nezávažné a jsou minimalizovány pomalou titrací a taktéž podáváním léku před spaním. Obávané jsou psychiatrické NÚ (vyšší iritabilita až agresivita), na jejichž možnou potenciální musíme brát zřetel u pacientů s psychiatrickou komorbiditou. Perampanel však není u takového pacienta kontraindikován a ani kombinace perampanelu s levetiracetamem se nemusíme v této souvislosti významněji obávat. Perampanel je efektivní a dobře tolerovaný i při dlouhodobé terapii (vysoké RR), jak vyplývá z observačních studií. Je účinným přídatným lékem pro léčbu fokální epilepsie i generalizované epilepsie. Řada studií prokázala jeho dobrý efekt na tonicko-klonické záchvaty.

Kam s perampanelem? To, co jsme napsali v roce 2017, platí i v roce 2019, nyní je však navíc podloženo novými a rozsáhlejšími daty (především z časného použití v léčbě). Při správném použití může být velmi vhodný lék jako přídatná terapie v časných fázích léčby a neměl být vyhrazen jen pro vysoce farmakoresistentní pacienty. Zvláštní pozornost si zaslouží jeho účinnost na záchvaty FBTC a GTC.

LITERATURA

1. Badawy RA, Vogrin SJ, Lai A, Cook MJ. Capturing the epileptic trait: cortical excitability measures in patients and their unaffected siblings. *Brain* 2013; 136: 1177–1191.
2. Centellas MF, Alegre VB, Gomara MJG, Pérez ES, Bayarri PG, Balbastre AP, Sanchez CA, Belloch PE, Escrivá AG, Alebesque AV, Valls MB, Tienda AP, Usieto JAO, Dávila-González P, Masca-
rón RF, Bueno JCR, Fayos GS, Albanell AM, Monteagudo S, Casadevall T, Martínez AB. Effectiveness and tolerability of perampanel in adolescents and adults as a first add-on therapy. An observational multicentre study. 71st Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington, DC, USA. 2017; 3: 287.

3. Krauss GL, Perucca E, Kwan P, Ben-Menachem E, Wang XF, Shih JJ, Patten A, Yang H, Williams B, Laurenza A. Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: study 307. *Epilepsia* 2018; 59: 866–876.
4. Kwan P, Brodie MJ, Laurenza A, FitzGibbon H, Gidal BE. Analysis of pooled phase III trials of adjunctive perampanel for epilepsy: impact of mechanism of action and pharmacokinetics on clinical outcomes. *Epilepsy research* 2015; 117: 117–124.

5. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–319.
6. Kwok CS, Johnson EL, Krauss GL. Comparing Safety and Efficacy of "Third-Generation" Antiepileptic Drugs: Long-Term Extension and Post-marketing Treatment. *CNS Drugs* 2017; 31: 959–974.
7. Liguori C, Izzi F, Manfredi N, D'Elia A, Mari L, Mercuri NB, Fabio P. Efficacy and tolerability of perampanel and levetiracetam as first add-on therapy in patients with epilepsy: A retrospective single center study. *Epilepsy Behav* 2018; 80: 173–176.

8. Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, Copher R, Cavazos JE. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA neurology* 2014; 71(8): 985–993.
9. Maurousset A, Limousin N, Praline J, Biberon J, Corcia P, De Toffol B. Adjunctive peramppanel in refractory epilepsy: experience at tertiary epilepsy care center in Tours. *Epilepsy Behav* 2016; 61: 237–41.
10. Molins A. (2017, 12). Peramppanel in Early Add-On Therapy with a Follow-Up of 12 Months. 71st Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington, DC, USA.
11. Montoya FJ, Cerveró D, Díaz-Román M, García S. Real-life experience of peramppanel in generalized seizures: electroclinical analysis. 71st Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington, DC, USA. 2017; 3: 170.
12. Neuray C, Zimmermann G, Villanueva V, Garamendi I, Sander JW, Shankar R, Ben-Menachem E, Brodie MJ, Pensel MC, Wehner T, Di Gennaro G, Maurousset A, Strzelczyk A, Rheims S, Rácz A, Menzler K, Bertol-Alegre V, García-Morales I, López-González FJ, Toledo M, Trinka E. Multicentre observational study of peramppanel in routine clinical use across Europe: Impact of baseline characteristics on retention over time. Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington, DC, USA. 2017; 3: 182.
13. Rektor I, Krauss GL, Inoue Y, Kaneko S, Williams B, Patten A, Bibbiani F, Laurenza A, Wechsler RT. Long-term efficacy and safety of adjunctive peramppanel in open-label extension (OLEx) studies: post hoc analysis. *Epilepsia* 2017; 58: S110–S110.
14. Rektor I, Strýček O. Peramppanel – kam s ním? *Neurol. praxi* 2017; 18(3): 208–211.
15. Rektor I. Peramppanel. A novel, non-competitive, selective AMPA receptor antagonist as adjunctive therapy for treatment-resistant partial-onset seizures. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2013; 14(2): 225–235.
16. Rohrer A, Zimmermann G, Villanueva V, Garamendi I, Sander JW, Wehner T, Shankar R, Ben-Menachem E, Brodie MJ, Pensel MC, Di Gennaro G, Maurousset A, Strzelczyk A, Rheims S, Rácz A, Menzler K, Bertol-Alegre V, García-Morales I, López-González FJ, Toledo M, Carpenter KJ, Trinka E. Peramppanel in routine clinical use across Europe: pooled, multicenter, observational data. *Epilepsia* 2018; 59: 1727–1739.
17. Rugg-Gunn F. Adverse effects and safety profile of peramppanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014; 55: 13–15.
18. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman L M, Bird J, Bleasel A, Lerche H. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTMUS): a retrospective study. *The Lancet Neurology* 2012; 12(10): 966–977.
19. Snoeijen-Schouwenaars FM, van Ool JS, Tan IY, Schelhaas HJ, Majoie MHJM. Evaluation of peramppanel in patients with intellectual disability and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017; 66: 64–67.
20. Sperling M, Williams B, Laurenza A, Patten A, Yang H. Efficacy of peramppanel by baseline seizure frequency in patients with partial seizures. 12th European Congress on Epileptology, Prague, Czech Republic, 2016: 594.
21. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, Squillacote D, Yang H, Zhu J, Laurenza A. Efficacy and safety of adjunctive peramppanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013; 54(8): 1481–1489.
22. Stephen LJ, Wishart A, Brodie MJ. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy Behav* 2017; 71(Pt A): 73–78.
23. Tellez-Zenteno J, Nguyen R. Injuries in epilepsy: a review of its prevalence, risk factors, type of injuries and prevention. *Neurology international*. 2009; 1(1): 20.
24. Templeton D. Pharmacokinetics of peramppanel, a highly selective AMPA-type glutamate receptor antagonist. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl. 11): abstract 1.199.
25. Tyrlíkova I, Brazdil M, Rektor I, Tyrlík M. Peramppanel as monotherapy and adjunctive therapy for focal onset seizures, focal to bilateral tonic-clonic seizures and as adjunctive therapy of generalized onset tonic-clonic seizures. *Expert Rev Neurother* 2019; 19(1): 5–16.
26. Villanueva V, Garce's M, López-González FJ, Rodríguez-Orsorio X, Toledo M, Salas-Puig J, González-Cuevas M, Campos D, Serratos JM, González-Giráldez B, Mauri JA, Camacho JL, Suller A, Carreño M, Gómez JB, Montoya J, Rodríguez-Uranga J, Saiz-Díaz R, González-de la Aleja J, Castillo A, López-Trigo J, Poza JJ, Flores J, Querol R, Ojeda J, Giner P, Molins A, Esteve P, Baiges JJ. Safety, efficacy and outcome-related factors of peramppanel over 12 months in a real-world setting: the FYDATA study. *Epilepsy Res* 2016; 126: 201–10.
27. Villanueva V, Montoya J, Castillo A, Mauri-Llerda JA, Giner P, López-González FJ, Piera A, Villanueva-Hernández P, Bertol V, García-Escrivá A, García-Peñas JJ, Garamendi I, Esteve-Belloch P, Baiges-Octavio JJ, Miró J, Falip M, Garcés M, Gómez A, Gil-López FJ, Carreño M, Rodríguez-Uranga JJ, Campos D, Bonnet M, Querol R, Molins A, Tortosa D, Salas-Puig J. Peramppanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. *Epilepsia* 2018; 59: 1740–1752.
28. Zhu LN, Chen D, Xu D, Tan G, Wang HJ, Liu L. Newer antiepileptic drugs compared to levetiracetam as adjunctive treatments for uncontrolled focal epilepsy: An indirect comparison. *Seizure* 2017; 51: 121–132.