

# Antiepilépticos de tercera generación

---

## *Third-generation antiepileptic*

---

Walter González

### RESUMEN

Aunque se ha descrito una alta probabilidad de control de pacientes recientemente diagnosticados con medicamentos de primera clase, se ha mostrado también como esta probabilidad se reduce al requerir tratamientos adjuntos de segunda línea. Por esta razón el descubrimiento y entendimiento de nuevos mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos se ha convertido en uno de los puntos de mayor relevancia al diagnosticar y tratar pacientes con epilepsia. Estos argumentos han permitido desarrollar nuevos medicamentos que aumentan las opciones de tratamiento en pacientes epilépticos. Aunque estas opciones muestran resultados prometedores, la evidencia que los soporta se basa en la mayoría de los casos en estudios fase III de aprobación, por tal razón se hace necesario el diseño de nuevas pruebas que soporten su eficacia y seguridad en escenarios clínicos más próximos a la realidad. Presentamos una revisión no sistemática que discute los principales aspectos de estos medicamentos.

**PALABRAS CLAVES.** Nuevos medicamentos anti epilépticos, Carisbamate, Lacosamide, fosfenitoina.

*(Walter González. Antiepilépticos de tercera generación. Acta Neurol Colomb 2010;26:S18-S25).*

### SUMMARY

Although there is a high probability to control new onset epileptic patients with first line drugs, this probability is considerably lesser when add on therapy is needed. For this reason the understanding and discovering of new pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms has become an important topic when diagnosing and treating epileptic patients. These arguments have allowed developing new anti epileptic drugs, options that improve the therapeutic options in these patients. Although these options have promising results on clinical setting, available evidence is limited to phase III studies, being necessary to design new trials that prove efficacy and safety in real clinical circumstances. We present a non systematic review that shows the main clinical and basic aspects about new antiepileptic drugs.

**KEY WORDS.** New anti epileptic drugs, Carisbamate, Lacosamide, fosfenitoina.

*(Walter González. Third-generation antiepileptic. Acta Neurol Colomb 2010;26:S18-S25).*

---

Desde hace dos décadas los pacientes con epilepsia han visto aumentar las probabilidades de control de crisis, no solamente porque hay un mejor entendimiento de la enfermedad sino, también, porque se ha desarrollado un mercado farmacológico más amplio. Sin embargo, hasta un 30% de los pacientes continúan siendo refractarios al tratamiento farmacológico.

A pesar de que los antiepilépticos de segunda generación han ofrecido un mejor perfil de efectos

secundarios y menor interacción medicamentosa, su rango de control total o parcial de crisis, comparados con los de primera generación, no ha variado significativamente en las estadísticas.

Existen ahora antiepilépticos novedosos, categorizados como de tercera generación, con un perfil de efectos secundarios más seguro. Algunos de estos medicamentos son derivados de otros que se encuentran en el comercio actual. En general hay cerca de

---

Recibido: 8/02/10. Revisado: 17/02/10. Aceptado: 19/02/10.

Walter González, M.D. Neurólogo - Universidad El Bosque. Epilepsia - Universidad de Florida. Profesor Asistente - Universidad El Rosario. Fundación Cardioinfantil de Bogotá.

Correo electrónico: [wgsneuro@yahoo.com](mailto:wgsneuro@yahoo.com)

---

---

20 nuevos antiepilépticos, que incluyen bribaracetam, carabersat, carisbamate, DP-ácido valproico, acetato de eslicarbazepina, fluorofelbamate, fofenitoína, ganaxolón, lacosamida, losigamone, pregabaline, rufinamide, safinamide, seletracetam, soretolide, estiripentol, talampanel, valroceimida, vigabatrin.

El propósito de este estudio es resumir el mecanismo de acción, el perfil farmacocinético y terapéutico en humanos y animales, la interacción medicamentosa y estudios / recomendación clínica actual. En general no se incluyen los efectos secundarios ya que la mayoría tiene un perfil adecuado; sin embargo, un comentario acerca de vigabatrin se anota al discutir este medicamento. Para el propósito de esta revisión, solamente se analizarán aquellos que hayan alcanzado estudios clínicos en humanos fases II-III o ya estén aprobados para su uso de manera comercial.

### **BRIVARACETAM (UCB 34714)**

Molécula de alta afinidad por la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A), 10 veces más potente que levetiracetam (Keppra), y al contrario de esta última, parece tener actividad inhibitoria sobre los canales de sodio voltajedependientes. El mecanismo de acción no está totalmente dilucidado; no obstante, esta proteína de vesícula sináptica está ligada con la exocitosis de neurotransmisores en la hendidura sináptica. Una alta relación entre la potencia de la afinidad por SV2A y la potencia anticonvulsivante en modelos animales ha demostrado superior efectividad en control de crisis del brivaracetam sobre el levetiracetam (1).

El brivaracetam es más potente que el levetiracetam en proteger contra actividad motora secundariamente generalizada, además reduce de forma considerable la actividad de descargas espontáneas, mientras que el levetiracetam es ineficaz. De igual forma, el brivaracetam protege contra crisis motoras secundariamente generalizadas. El medicamento suprime crisis en la amígdala de ratas y descargas de punta onda lenta en modelos de ratas con epilepsia, así como disminuye la duración de las crisis en ratas con estatus epiléptico inducido (1, 2).

### **Farmacocinética**

Se absorbe completa y rápidamente luego de 2 horas de administración oral. Menos del 20% se liga a proteínas plasmáticas. La vida media está alrededor de 7-8 horas. La eliminación es básicamente hepática mediante hidroxilación microsomal por el citocromo CYP2C8. Más del 92% de la dosis se recolecta en orina al término de 72 horas. En pacientes con alteración de la función hepática aumenta la vida media hasta 17 horas y el metabolismo disminuye hasta en un 35% (3, 4).

### **Interacción farmacológica**

Disminuye concentraciones plasmáticas de carbamazepina y fenitoína. Reducción moderada en concentración de estrógenos y progestina en anticonceptivos orales de baja dosis, sin ningún impacto en la supresión de la ovulación (3).

### **Estudios clínicos actuales**

Se encuentra en estudio en pacientes con epilepsias de inicio parcial y como tratamiento coadyuvante en adolescentes y adultos con crisis parciales refractarias. Se está evaluando en epilepsias fotosensibles y durante conversión a monoterapia en adultos con epilepsias de inicio focal (5).

### **CARISBAMATE (CBM) (RWJ 333369)**

Su mecanismo exacto como antiepiléptico se desconoce actualmente, pero se encuentra bajo investigación (6). El carisbamate disminuye las crisis inducidas por electroshock (CIE), penterazole (PTZ), bicuculina (BIC) y picrotoxina (PIC). Reduce la actividad epiléptica en hipocampo de ratones con epilepsia. Aminora la frecuencia de descargas espontáneas en el modelo de ácido kaínico de epilepsia del lóbulo temporal (7, 8). En modelos de crisis inducida por litio y pilocarpina previene el desarrollo de crisis epilépticas espontáneas (8).

### **Farmacocinética**

Se absorbe casi completamente, con una disponibilidad del 95% y una concentración pico máximo

---

a las 1-3 horas. La unión a proteínas es del 44%. El metabolismo está dado principalmente por glucoronación e hidrólisis del éster carbamate y posteriormente sigue una oxidación de la cadena alifática. La vida media aproximada es de 12 horas (9, 10).

### Interacción medicamentosa

Disminuye las concentraciones de lamotrigina y ácido valproico en 20%. La carbamazepina disminuye el carisbamate en un 36%, mientras que el ácido valproico y la lamotrigina no modifican su metabolismo. Su administración conjunta con anticonceptivos orales disminuye la concentración de carisbamate en un 20-30% (11).

### Estudios clínicos actuales

Un estudio fase II en el tratamiento de crisis parciales demostró que el compuesto es eficaz en el tratamiento de crisis de inicio focal, con un adecuado perfil de efectos adversos (12). Varios estudios fase III se han desarrollado desde el año 2006. En 2009 se reportó un estudio que comprendió dos ensayos clínicos randomizados doble ciegos con carisbamate. Solamente un ensayo clínico evidenció eficacia en el control de crisis de inicio focal con dosis mayores a 400 mg/día; ambos estudios evidenciaron buena tolerancia (13).

En agosto de 2009 la Food and Drug Administration (FDA) negó su aprobación para la distribución de carisbamate en el mercado. Un estudio doble ciego controlado constató que el carisbamate no es más eficaz que el placebo en el control de pacientes con diagnóstico de migraña (14). El carisbamate está siendo evaluado en pacientes con neuralgia posherpética y neuropatía diabética (5).

### FOSFENITOÍNA (FPHT)

Es una prodroga de la fenitoína y el mecanismo de acción molecular es similar, actuando sobre la actividad de los canales de sodio voltajedependientes. Los estudios de CIE en ratones y ratas muestran que son medicamentos equivalentes.

### Farmacocinética e interacción medicamentosa

Se puede administrar intravenosa o intramuscular y rápidamente se convierte a fenitoína en pulmones, corazón, hígado, riñón, bazo e intestino delgado. La unión a proteínas es del 95-99%. Las concentraciones plasmática y de pico máximo son similares en la fenitoína y la fosfenitoína. El medicamento desplaza a la fenitoína de los sitios de unión en el plasma y la velocidad de conversión a fenitoína se logra en 9 minutos. Tiene ventaja su uso en pacientes con crisis epilépticas agudas o estatus epilépticos, pues su administración intravenosa se logra tres veces más rápido que la fenitoína, con menores efectos hemodinámicos y dermatológicos locales en el sitio de infusión, comparado con la fenitoína.

### Estudios clínicos actuales

Actualmente se encuentra disponible para su uso en Estados Unidos y fue aprobada por la FDA desde agosto de 2007. Requiere prescripción médica (15).

### LACOSAMIDE (LCM)

Es un aminoácido funcionalizado, derivado de L-serina. No afecta los canales de sodio lentos o rápidos ni los canales de potasio voltajedependientes, así como tampoco los lentificadores lentos de potasio. Tampoco se ha observado que imite la inhibición alostérica de los receptores GABA tipos A o B. Selectivamente, aumenta la inactivación lenta de los canales de sodio pero sin efecto sobre la inactivación rápida y tiene alta afinidad por el sitio de reconocimiento de glicina, insensible a estricnina en el complejo del receptor NMDA, bloqueando la función del canal al activarse los receptores que poseen la subunidad NR2B (16, 17).

Es efectivo en crisis parciales en los modelos de animales (ratones y ratas). Mostró efectividad en CIE y en ratas con modelo kindling en epilepsia hipocampal y protege al ratón Frings contra las crisis inducidas por sonidos. Ha mostrado efectividad en modelos animales en estatus epiléptico. Suprime la actividad epiléptica en el modelo de 6 Hz y atenúa el

---

desarrollo de propagación epiléptica hipocampal en ratas. No denotó efectividad en el umbral PTZ.

### Farmacocinética

Se absorbe 100% por vía oral, la concentración pico plasma se logra entre las 0,5-4 horas, y la vida media es de 12-13 horas. Su unión a proteínas es menor al 15%. No tiene metabolismo hepático y se excreta casi un 95% por orina; 35% del medicamento durante la excreción no se modifica y un 30% se excreta como el metabolito desmetil-lacosamide. Menos del 1% se reabsorbe por materia fecal. Inhibe el metabolismo del citocromo microsomal CYP2C19 a concentraciones supratrapéuticas (18, 19).

### Interacciones medicamentosas

No afecta las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, levetiracetam, topiramato o ácido valproico en pacientes epilépticos (18). No afecta el metabolismo de la digoxina o anticonceptivos orales (19). Tiene la ventaja de que se puede administrar por vía intravenosa con dosis equivalentes a la vía oral.

### Estudios clínicos actuales

El medicamento fue aprobado en septiembre de 2008 en la Unión Europea y en octubre del mismo año por la FDA en Estados Unidos; sin embargo, tuvo un retardo final, saliendo al mercado en junio de 2009. En un ensayo clínico randomizado con 312 pacientes se evidenció que el medicamento redujo significativamente las crisis en pacientes con epilepsias de inicio focal no controlado, con 1 ó 2 medicaciones previas, utilizándolo a dosis entre 400 y 600 mg (18). Otro estudio, publicado recientemente con cerca de 400 pacientes, confirmó la utilidad del medicamento incluso en pacientes que habían recibido hasta 3 medicaciones antiepilépticas previas, evidenciando un perfil seguro de efectos secundarios (20). En otros estudios el lacosamide ha demostrado eficacia para el control del dolor en neuropatía diabética, comparado con placebo (21, 22). Requiere prescripción médica.

### PREGABALIN (PSB)

Es un ligando específico de los canales de calcio voltajedependientes que atenúan la despolarización inducida por el influjo de iones calcio dentro de la neurona en la terminal nerviosa. Disminuye las corrientes de calcio y las concentraciones cerebrales de glutamato, norepinefrina y sustancia P. No interactúa en receptores NMDA, y a pesar de que su conformación es similar al GABA, su mecanismo de acción no incluye receptores de tipos A o B; tampoco inhibe la recaptación o degradación del GABA (19, 23).

### Farmacocinética

Se absorbe rápidamente a nivel intestinal en cerca de un 90% y la concentración plasmática se alcanza en 1 hora después de administrado. El pregabalín no se une a proteínas plasmáticas y tiene un metabolismo menor al 2%. La vida media del medicamento es de 5,8-6,3 horas. Cerca del 98% de pregabalín se excreta, sin cambios, por la orina (23).

### Interacciones medicamentosas

No afecta las concentraciones plasmáticas de otros antiepilépticos, ni ejerce efecto en las concentraciones de pregabalín. Tampoco afecta el metabolismo o los niveles de anticonceptivos orales (19).

### Estudios clínicos actuales

El pregabalín ha sido comparable con el gabapentín y el levotiracetam en cuanto a su efectividad en pacientes con epilepsia de inicio focal como terapia adyuvante (5). Las investigaciones también muestran eficacia en el control de crisis epilépticas en población pediátrica como monoterapia en control de crisis epilépticas focales, así como en pacientes con trastornos del sueño y temblor esencial. Otro estudio ha comparado la eficacia del pregabalín con dieta cetogénica, arrojando resultados equivalentes (5).

### RUFINAMIDE (RUF)

Prolonga el estado de inactivación de los canales de sodio voltajedependientes y disminuye las

---

descargas repetitivas sostenidas de los potenciales de acción dependientes de sodio a nivel neuronal. No interacciona con receptores GABA, NMDA, adenosina o AMPA/Kainato (24, 25). En estudios animales el rufinamide es efectivo en controlar las crisis inducidas por CIE y PTZ en ratones y ratas. El medicamento también retarda el fenómeno kindling en gatos (24).

### Farmacocinética

La biodisponibilidad después de dosis oral es cercana al 85% y la concentración pico plasmática se alcanza en 5-6 horas (24). La unión a proteínas está alrededor de 23-35% y la vida media oscila entre 8-12 horas.

El metabolismo es hepático casi en su totalidad a cargo del citocromo P 450 y es un activador débil de la isoenzima CYP3A4. Se recolectan algunas trazas no modificadas por orina y materia fecal en tan solo el 2%, respectivamente.

### Interacción medicamentosa

El ácido valproico y la lamotrigina disminuyen la excreción, mientras que la fenitoína, el fenobarbital y la primidona inducen el metabolismo. En niños el ácido valproico aumenta las concentraciones plasmáticas hasta en un 70% (19, 26). Por el contrario, la carbamazepina, la oxcarbazepina y el vigabatrín no modifican el metabolismo del rufinamide. Esta medicación no influye en el metabolismo de carbamazepina, oxcarbazepina, primidona y clobazam (19). Es importante anotar que disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de anticonceptivos orales, especialmente etinil-estradiol y noretindrona (19).

### Estudios clínicos actuales

Fue aprobado en noviembre de 2008 por la FDA como terapia adjunta en el tratamiento de pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut mayores de 4 años. La indicación por la FDA no aclara si también está recomendado en casos de epilepsia de inicio focal

refractarias a tratamiento médico, sin embargo estudios actuales han mostrado eficacia en este tipo de epilepsias (26-29). Las dosis del medicamento oscilan entre 25-60 mg/kg/día, y entre un 40-47% de los pacientes tuvieron una reducción mayor del 50% en el número de crisis a un año (30).

### TALAMPANEL (TLP)

Bloquea los receptores AMPA de manera competitiva y esterosselectiva en un sitio alostérico del complejo del receptor AMPA; inhibe débilmente los receptores de kainato. Estudios en animales han demostrado su efectividad en CIE y test de PTZ en ratones. El talampanel protege contra el desarrollo de kindling en el hipocampo de ratas y ratones y es efectivo en el control de crisis en modelos de ratones resistentes a fenitoína (19, 31).

### Farmacocinética

Se absorbe casi completamente por el intestino y la unión a proteínas está entre el 66-88%. Alcanza concentración plasmática máxima a las 2,5 horas de administrada por vía oral y la vida media es de 6-8 horas después de administración crónica, ya que al inicio de la terapia solamente tiene una duración aproximada de 4 horas. Posee varios metabolitos 7-O-metil-catecol, 4<sup>N</sup>-acetil y compuestos O-/N-gucoronidados. El talampanel es un inhibidor de la isoenzima citocromo microsomal CYP3A4.

### Interacción medicamentosa

Aumenta la concentración plasmática de carbamazepina y medicaciones inductoras hepáticas como fenitoína, fenobarbital y carbamazepina inducen el metabolismo del talampanel; el ácido valproico no tiene efectos sobre su metabolismo.

### Estudios clínicos actuales

Se encuentra en estudios clínicos de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, adultos con crisis epilépticas de inicio focal, pacientes con glioma recurrente y con enfermedad de Parkinson (5).

---

## VIGABATRÍN

A pesar de ser un medicamento aprobado hace varios años para uso pediátrico, se incluye en esta revisión pues recientemente fue admitido para su uso en adultos. El vigabatrín posee efecto antiepiléptico como un inhibidor irreversible de GABA transaminasa, enzima responsable del catabolismo del GABA a nivel cerebral (32).

### Farmacocinética

Tiene muy buena absorción a nivel intestinal, llegando a ser de hasta un 80-90% después de administrarse por vía oral. Su adhesión a proteínas plasmáticas es casi nula y sus metabolitos son mínimos. Se excreta completamente por vía renal. La vida media promedio en niños y adultos jóvenes es de 5-8 horas y en adultos mayores puede llegar a ser de hasta 12-13 horas. La dosis se inicia de 500 mg, titulándola hasta 3 g/día (32).

El vigabatrín ha sido uno de los pocos antiepilépticos sintetizados con un objetivo específico, demostrando su eficacia, por lo tanto es de los escasos medicamentos que se comprenden totalmente su farmacocinética y farmacodinamia.

### Perfil de seguridad

A pesar de ser un medicamento altamente estudiado, ha presentado varios problemas en cuanto a perfil de seguridad, limitando su uso en países como Estados Unidos. En los últimos años se ha podido conocer mejor la prevalencia de los efectos adversos. En adultos el vigabatrín parece tener un espectro de acción estrecho, restringido a aquellos pacientes con epilepsia refractaria de inicio focal. Algunos estudios le han otorgado una menor eficacia comparado con la carbamazepina cuando se inicia como monoterapia en pacientes con epilepsias de novo (32).

Dentro de los efectos adversos comunes, puede aumentar las mioclonias; no obstante, se utiliza en pediatría en epilepsias catastróficas como el síndrome de West; un estudio randomizado demostró disminución de las crisis en un 78%, comparado con 26% en el grupo placebo. Otros análisis han comprobado que un 38% de los pacientes con esta

patología están libres de espasmos y su máxima efectividad se logra en pacientes con síndrome de West sintomático a esclerosis tuberosa (32).

Como se anotó, la máxima preocupación ha estado relacionada con la pérdida de campos visuales. Esto depende de la edad del paciente y el tiempo de exposición al medicamento, lo cual se estima ocurre entre 25-50% de población adulta y 15% en población pediátrica, y las alteraciones retinianas propiamente dichas oscilan entre 15-31%. El defecto campimétrico inicial es la pérdida de campos nasales, fácilmente reconocido por exámenes de campimetría a pesar de que los pacientes normalmente están asintomáticos. La recomendación actual por la FDA es la de evaluar a los niños cada 3 meses hasta completar 18 meses de tratamiento; posteriormente, con intervalos de 6 meses; los adultos deben tener examen basal y controles cada 6 meses (33).

### Estudios clínicos actuales

En enero de 2009 la FDA aprobó su uso como monoterapia en Estados Unidos en pacientes con espasmos infantiles y como terapia adyuvante en adultos que presenten crisis parciales complejas de difícil control.

## CONCLUSIONES

El desarrollo de nuevos antiepilépticos se deriva de un mejor entendimiento del mecanismo fisiopatológico de las crisis epilépticas y de la hiperexcitabilidad neuronal. Estos medicamentos poseen diversos mecanismos de acción, brindando opciones terapéuticas diferentes. Incluso los antiepilépticos ahora denominados de tercera generación ofrecen un mejor perfil de efectos secundarios con menor interacción medicamentosa.

Sin embargo, la evidencia actual todavía está limitada a los estudios con los cuales han sido aprobados, previos a su comercialización. Se requieren investigaciones con mayor muestra poblacional, aleatorización, placebo control y comparativos cabeza a cabeza con otros antiepilépticos, para poder continuar catalogándolos como efectivos y seguros.

---

## REFERENCIAS

1. Matagne A, Margineanu DG, Kenda B et al. Anticonvulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (UCB 34714), a high affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1662-1671.
2. Von Rosenstiel P. Brivaracetam (UCB 34714). *Neurotherapeutics* 2007; 4: 84-87.
3. Rolan P, Sargentini-Maier ML, Pigeolet E, Stockis A. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after multiple increasing oral doses in healthy men. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 71-75.
4. Sargentini-Maier ML, Espie P, Coquette A, Stockis A. Pharmacokinetics and metabolism of C-brivaracetam a novel SV2A ligand in healthy subjects. *Drugs Metab Dispos* 2008; 36: 36-45 .
5. www.clinicaltrials.gov.
6. Deshpande LS, Nagarkatti N, Sombati S, DeLorenzo RJ. The novel antiepileptic drug carisbamate (RWJ 333369) is effective in inhibiting spontaneous recurrent seizure discharge and blocking sustained repetitive firing in cultured hippocampal neurons. *Epilepsy Res* 2008; 79: 158-165. (46)
7. Francois J, Boeher A, Nehlig A. Effects of carisbamate (RWJ 333369) in two models of genetically determined generalized epilepsy, THE GAERS and the audiogenic Wistar AS. *Epilepsia* 2008; 49: 393-399.
8. Novak GP, Kelley M, Zannikos P, Kelin B. Carisbamate (RWJ 333369). *Neurotherapeutics* 2007; 4: 106-109.
9. Mannens GS, Hendricks J, Janssen CG et al. The absorption, metabolism and excretion of the novel neuromodulator RWJ 333369 in humans. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 554-565.
10. Yao C, Doose DR, Novak G, Bialer M. Pharmacokinetics of the new antiepileptic and CNS drug RWJ 333369 following single and multiple dosing in humans. *Epilepsia* 2006; 47: 1822-1829.
11. Chien S, Yao C, Mertens A et al. An interaction study between the new antiepileptic and CNS drug carisbamate (RWJ 333369) and lamotrigina and valproic acid. *Epilepsia* 2007; 48: 1328-1338.
12. Rogawski MA. Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline. *Epilepsy Res* 2006; 3: 273-294.
13. Sperling MR, Greenspan A, Cramer JA et al. Carisbamate as adjunctive treatment of partial onset seizures in adults in two randomized, placebo trials. *Epilepsia* 2009; 3: 333-343.
14. Cady RK, Mathew N, Diener HC et al. Evaluation of carisbamate for the treatment of migraine in a randomized, double-blind trial. *Headache* 2009; 2: 216-226.
15. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=FOSPHENYTOIN%20SODIUM> .
16. Errington AC, Coyne L, Stohr T et al. Seeking a mechanism of action for the novel anticonvulsant lacosamide. *Neuropharmacology* 2006; 50: 1016-1019.
17. Errington AC, Stohr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selective enhances slow inactivation of voltage gated-sodium channels. *Mol Pharmacol* 2008; 73: 157-169.
18. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 1308-1317.
19. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eight Eliat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res* 2007; 73: 1-52.
20. Chung S, Sperling MR, Biton V et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial onset seizures: A randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010. [Epub ahead of print].
21. Harris JA, Murphy JA. Lacosamide: an adjunctive agent for partial onset seizures and potential therapy for neuropathic pain. *Ann Pharmacother* 2009; 11: 1809-1817.
22. Rauck RL, Shaibani A, Biton V et al. Lacosamide in painful diabetic neuropathy: a phase 2 double blind placebo controlled study. *Clin J Pain* 2007; 2: 150-158.
23. Berry D, Millington C. Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed phase HPLC. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 451-456.
24. Arroyo S. Rufinamide. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 155-162.
25. Deeks ED, Scott LJ. Rufinamide. *CNS Drugs* 2006; 56: 814-819.
26. Perucca E, Cloyd J, Critchley D, Fuseau E. Rufinamide: Clinical pharmacokinetics and concentration response relationship in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1123-1141.
27. Wheless JW, Conry J, Krauss G, Mann A, LoPresti A, Narurkar M. Safety and tolerability of rufinamide in children with epilepsy: a pooled analysis of 7 clinical studies. *J Child Neurol* 2009; 12: 1520-1525.
28. Wheless JW, Vásquez B. Rufinamide a novel broad-spectrum antiepileptic drug. *Epilepsy Curr* 2010; 1: 1-6.
29. Elger CE, Stephan H, Mann A et al. A 24-week multicenter, randomized, double blind, parallel group,

---

dose-ranging study of rufinamide in adults and adolescent with inadequately controlled partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010; 2-3: 255-263.

**30. Kluger G, Glauser T, Krauss G et al.** Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut Syndrome; a long-term open label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010. [Epub ahead of print].

**31. Howes JF, Bell C.** Talampanel. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 126-129.

**32. French JA.** Vigabatrin. *Epilepsia* 1999; (Supl. 5): S11-S16.

**33. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem et al.** *Epilepsia* 2009; 2: 163-173.