

TOPIRAMATO (DCI)

Utilidad Eventual: La novedad aporta alguna mejora modesta pero real, que puede ser útil en alguna situación clínica eventual.

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO**DENOMINACIÓN**

TOPIRAMATO (DCI)

MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)

TOPAMAX® (Janssen Cilag)

GRUPO TERAPEÚTICO

N03A – Antiepilépticos

COSTE TRATAMIENTO / DÍA

200 mg.....	1.240 PTA
100 mg.....	1.377,73 PTA
50 mg.....	1.595,07 PTA
25 mg.....	1.872,80 PTA

Ficha de Novedad Terapéutica nº 5. Año 1998

Ficha de Novedad Terapéutica**TOPIRAMATO (DCI)**

El topiramato (TO) es un nuevo fármaco antiepiléptico indicado en el tratamiento de las crisis epilépticas parciales (con o sin generalización secundaria), asociado a los antiepilépticos de primera elección, en pacientes insuficientemente controlados con éstos (1). Es un derivado sulfamado sustituido del monosacarido d-fructosa, diferente estructuralmente a los demás antiepilépticos disponibles (2-4). Su mecanismo anticonvulsivante no se conoce con precisión, pero parece relacionado con las actividades del ácido gamma-aminobutírico (subtipo A) y del glutamato (2-5). El TO inhibe débilmente la anhidrasa carbónica, lo que no se asocia a su actividad antiepiléptica, aunque sí podría relacionarse con algunos de sus efectos adversos (2-4).

El TO presenta una farmacocinética lineal con escasas variaciones interindividuales; en principio, no parece justificada la determinación de sus niveles plasmáticos para ajustar la dosis (2,5,6,7), toda vez que no se ha establecido definitivamente su margen terapéutico y además, no existe una clara correlación entre los niveles plasmáticos y la respuesta terapéutica (2,3,5,8). Su biodisponibilidad oral es \cong 80% y no interacciona significativamente con los alimentos. Se excreta principalmente inalterado por vía renal y su vida media de eliminación es de 19-25 h (2,4,6,7,9). Los inductores enzimáticos -como fenitoína y carbamazepina- pueden favorecer su aclaramiento plasmático, acortar su vida media y reducir sus concentraciones plasmáticas, haciendo necesario un ajuste de dosis del mismo (2,6,7). Si bien se desconoce la significación clínica, parece que el TO puede a su vez modificar levemente las concentraciones plasmáticas de fenitoína y ácido valproico. También puede reducir los niveles plasmáticos de digoxina y del estrógeno (etinilestradiol) de los contraceptivos orales; se recomienda que las pacientes tratadas con TO, utilicen contraceptivos orales que contengan como mínimo 35 mcg de etinilestradiol (3,5,7,8).

El TO (200-1000 mg/día) ha sido evaluado frente a placebo en seis ensayos clínicos de 11-18 semanas

de duración, realizados a doble-ciego en un total de 700 pacientes adultos con epilepsia parcial, insuficientemente controlados con su tratamiento habitual, que presentaban al menos cuatro crisis/mes a pesar de estar tratados con 1-3 antiepilépticos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, a. valproico y/o primidona) (3-6). Los resultados de estos estudios fueron coincidentes, al mostrar que la adición de TO al tratamiento antiepiléptico inicial, redujo al menos en un 50% la frecuencia de las crisis en un 35-50% de los pacientes tratados; frente a reducciones del 0-18% con placebo (2-6,8,9). Las diferencias fueron estadísticamente significativas en todos los tipos de epilepsia considerados: crisis parciales simples, complejas y con generalización secundaria (2,3,6,8,9). En estudios abiertos, no comparativos, realizados a más largo plazo (hasta 7 años), se observó que el efecto positivo del TO se mantenía sin problemas importantes de tolerabilidad (3,6,8).

El TO parece en general bien tolerado y, de forma análoga a otros antiepilépticos, los efectos adversos asociados con más frecuencia a su uso han sido de tipo neurológico (10-30%): vértigos, somnolencia, enlentecimiento psicomotor, nerviosismo, parestesias, ataxia, alteraciones de la memoria, dificultad de concentración, confusión, depresión, etc; siendo algunos de ellos dosis-dependientes (2-6,9,10). En su mayoría (80-90%) aparecieron al comienzo del tratamiento y, especialmente cuando la dosis no se ajustó gradualmente (6,8,9,10). Con menor frecuencia, también se ha descrito pérdida de peso y nefrolitiasis (2,3,5,6,9,10); si bien y, al contrario que con otros antiepilépticos, por el momento no se han asociado a su uso alteraciones hematológicas y/o hepáticas (4,5,10). En general, y para reducir en la medida de lo posible su toxicidad potencial, se recomienda un ajuste progresivo de la dosis (2-4,8,9).

CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta su eficacia demostrada en todos los tipos de epilepsia parcial, así como su perfil farmacocinético y toxicológico favorable, el TO puede considerarse como una opción adicional en estos pacientes, asociado a los antiepilépticos de primera elección en los casos insuficientemente controlados con éstos. Su relación beneficio/riesgo parece similar a la de otros antiepilépticos de reciente comercialización, pero su costo es algo mayor; si bien, hasta que no se disponga de estudios comparativos, no se podrá realizar una evaluación comparativa frente a los mismos. Su utilidad como monoterapia o en otros tipos de epilepsia no ha sido establecida.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ficha Técnica de Topamax®**. Laboratorio Janssen-Cilag, S.A.
 2. **Topiramate -add- on drug for partial seizures**. Drug Ther Bull 1996; 34(8): 62-4.
 3. Privitera MD. **Topiramate: a new antiepileptic drug**. Ann Pharmacother 1997; 31(10): 1164-1173.
 4. **Topiramate** (Drug Evaluations). In: Gelman CR et al, editors. Drugdex® Information System. Vol. 98. Englewood: Micromedex Inc, 1998.
 5. Mouser JF. **Topiramate: a second-generation antiepileptic agent for treatment of refractory epilepsy**. Formulary 1997; 32(6): 583-593.
 6. Topiramate. **Un apport dans les épilepsies partielles réfractaires**. Rev Presc 1998; 18(187): 575-8.
 7. Johannessen SI. **Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs**. Epilepsia 1997; 38(S1): S18-S23.
 8. Langtry HD et al. **Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy**. Drugs 1997; 54(5): 752-73.
 9. **Topiramate for epilepsy**. Med Lett Drugs Ther 1997; 39(1001): 51-2.
 10. Shorvon S et al. **Overview of the safety of newer antiepileptic drugs**. Epilepsia 1997; 38(S1): S45-S51.
-

La **Ficha de Novedad Terapéutica**, editada por el CADIME, informa sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud. La difusión de la información disponible (seleccionada con criterios de independencia, objetividad científica y sin ánimo de lucro) tiene como objetivo fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía



Novedad Terapéutica Especial: El nuevo medicamento supone un tratamiento eficaz para una situación clínica que no podía ser tratada adecuadamente con algún tratamiento existente.



Mejora Terapéutica de Interés: La novedad representa una mejora evidente, en eficacia y/o seguridad, para una situación clínica que ya disponía de tratamiento.



Utilidad eventual: La novedad aporta alguna mejora modesta pero real, que puede ser útil en alguna situación clínica eventual.



No aporta nada nuevo: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles para la situación clínica en que se propone su uso.



Insuficiente Experiencia Clínica: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, o poco concluyente, o muestra una experiencia clínica insuficiente, que no permite establecer conclusiones significativas.



CADIME.EASP.
Campus Universitario de Cartuja,
Telf.: (958) 027400, Fax: 027505.
Ap. Correos 2070, 18080 Granada
e-mail: cadime@easp.es

