



## **INFORME TECNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME

### **I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Topiramato
<b>Indicación específica:</b>	Migraña
<b>Institución que lo solicita:</b>	-ESSALUD -Instituto Nacional de Ciencias Neurologicas
<b>Número de casos anuales:</b>	-ESSALUD: No indica -Instituto Nacional de Ciencias Neurologicas: 100 (Epilepsia y Migraña)

### **II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Topiramato
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Topiramato 50mg Tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Topiramato 50mg Tableta tiene más 08 Registros Sanitarios Vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Propranolol 10mg y 40mg Tableta

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Piramide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

**La migraña<sup>3</sup>** es un trastorno neurológico crónico, genéticamente determinado, episódico que se presenta generalmente en la vida media-temprana. Las características claves en la historia que apoyan un diagnóstico de la migraña son náusea, fotofobia, y la inhabilidad, junto con dolor de cabeza. El aura típica de migraña (un complejo de síntomas reversibles

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso enero 2017.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso enero 2017.

<sup>3</sup> Best Practice. Migraine Headache in Adults. Fecha de acceso enero 2017.



visuales, sensoriales o del habla), que ocurre durante o precede a la cefalea, es patognomónica de la migraña, pero sólo ocurre en el 15% al 30% de los pacientes.

#### **Epidemiología<sup>4</sup>.**

La migraña es una condición muy prevalente. Resumiendo los datos de una revisión de cefalea y migraña en Europa, en la prevalencia de un año, la proporción de adultos en Europa que indican migraña es del 14% y el "dolor de cabeza crónico" (es decir, 15 o más días/mes o diario) es 4%. Una encuesta de más de 4000 personas en Inglaterra mostró que el 7,6% de los hombres y el 18,3% de las mujeres experimentaron migraña con o sin aura en el último año, cumpliendo criterios diagnósticos muy próximos a los de la International Headache Society. La prevalencia de la migraña varió con la edad, aumentando a principios de la vida adulta y disminuyendo a finales de los años 40 y principios de los 50. La prevalencia fue mayor en los blancos que en otras razas. Las tasas de ataque fueron de 1 o más por mes en la mayoría de los migrañosos, y la mayoría experimentó interferencia con las actividades diarias en el 50% o más de sus ataques. En promedio, se perdió un promedio de 5,7 días de trabajo por año por cada trabajador o estudiante migratorio, aunque el 10% de ellos más discapacitados representó el 85% del total. Los resultados se mantuvieron con los de las encuestas de otros países. Se estima que 5,85 millones de personas entre 16 y 65 años de edad experimentan 190.000 ataques de migraña cada día y pierden 25 millones de días de trabajo o escuela cada año debido a ellos. La migraña es un importante problema de salud pública en el Reino Unido, asociado con costos muy sustanciales. Varios estudios europeos documentan la influencia negativa de los trastornos de la cefalea, incluyendo la migraña, la calidad de vida y los estudios económicos-sanitarios indican que el 15% de los adultos estaban ausentes del trabajo durante el último año debido a la cefalea.

#### **IV. Tratamiento**

##### **Sumarios**

##### **UpToDate**

Elección del tratamiento **agudo de la migraña** en adultos<sup>5</sup>

Recomendaciones:

- Existe evidencia de alta calidad a partir de los ensayos aleatorios controlados con placebo que los siguientes medicamentos son eficaces para el tratamiento de los ataques agudos de migraña:
  - Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Aspirina, ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco.
  - Los triptanos: Sumatriptán, rizatriptán, eletriptán, almotriptán, zolmitriptán, frovatriptán.
  - La combinación de sumatriptán y naproxeno
  - Antiemético/dopamina antagonista de los receptores: Clorpromazina, proclorperazina y la metoclopramida.
- Para adultos con ataques de migraña de leve a moderada que no estén asociados con vómitos o náuseas severas, sugerimos un tratamiento inicial con analgésicos simples, incluyendo AINE o acetaminofén, en lugar de otros agentes específicos de la migraña (Grado 2C).
- En pacientes ambulatorios adultos con ataques de migraña moderados a graves, sugerimos el tratamiento con triptán o la combinación de sumatriptán-naproxeno, en

<sup>4</sup> Best Practice. Migraine Headache in Adults. Fecha de acceso enero 2017.

<sup>5</sup> UpToDate.. Zahid H Bajwa, MD Jonathan H Smith, MD El tratamiento agudo de la migraña en adultos. Fecha de acceso enero 2017. Disponible en [https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults?source=search\\_result&search=migraine&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults?source=search_result&search=migraine&selectedTitle=1~150)



lugar de otros agentes específicos de la migraña (Grado 2C). No hay datos de eficacia que apoyen definitivamente el uso de un triptán versus otro; Diferentes propiedades farmacológicas y vías de suministro pueden ayudar a guiar la elección. Los pacientes que no responden bien a un triptán pueden responder a un triptano diferente.

- Los tratamientos para la migraña suelen ser más eficaces si se administran tempranamente en el curso del dolor de cabeza; Una sola dosis única tiende a funcionar mejor que las pequeñas dosis repetitivas. El tratamiento con triptán, en particular, debe administrarse al primer signo de dolor en pacientes susceptibles de alodinia cutánea.
- Muchos agentes orales son ineficaces en la migraña debido a la mala absorción secundaria a la estasis gástrica inducida por la migraña. Por lo tanto, se debe seleccionar una vía de administración no oral para pacientes cuyas migrañas presentan temprana náuseas o vómitos significativos.
- Para los pacientes que presentan al departamento de urgencias del hospital con migraña moderada a severa, particularmente si la migraña está acompañada por vómitos o náuseas significativas, sugerimos un tratamiento inicial con sumatriptán subcutáneo 6mg o un agente antiemético parenteral en lugar de otros fármacos específicos de la migraña (Grado 2C); Las opciones antieméticas razonables son la metoclopramida intravenosa (IV) (10 mg) o la proclorperazina (10 mg). Cuando se administra metoclopramida IV o proclorperazina para la migraña, se sugiere el uso adjunto de difenhidramina (12,5 a 20 mg IV cada hora hasta dos dosis para prevenir la acatisia y otras reacciones distónicas (Grado 2C).
- Para pacientes tratados en el servicio de urgencias o en la clínica para la cefalea migrañosa con una de las terapias estándar discutidas anteriormente, se recomienda tratamiento complementario con IV o dexametasona intramuscular (10 a 25 mg) para reducir el riesgo de recurrencia temprana del dolor de cabeza (grado 1B).
- La ergotamina sublingual, oral o rectal es el fármaco de elección en relativamente pocos pacientes con migraña debido a la incierta eficacia y el riesgo de efectos secundarios graves. Los candidatos adecuados pueden ser aquellos con una duración prolongada de los ataques (por ejemplo, mayores de 48 horas) y, posiblemente, recurrencia frecuente de dolor de cabeza
- El tratamiento de cefalea profiláctico está indicado si los dolores de cabeza son frecuentes, de larga duración o representan una cantidad significativa de discapacidad total.

### Elección del tratamiento **preventivo de la migraña** en adultos<sup>6</sup>

#### Recomendaciones:

- Las principales indicaciones para el tratamiento de la prevención de la migraña son las migrañas frecuentes o duraderas y las migrañas que causan discapacidad significativa o disminución de la calidad de vida. Además, la terapia preventiva de la migraña está indicada para reducir el riesgo de daño neurológico en presencia de condiciones infrecuentes de migraña incluyendo migraña hemipléjica, migraña con aura del tronco cerebral y migraña con aura prolongada.
- Las medidas de estilo de vida terapéutico, incluyendo un buen estado del sueño, los horarios de comidas, el ejercicio regular y el manejo de los desencadenantes de la migraña son apropiados para todos los pacientes con migraña.
- Para los pacientes con migraña que tienen una indicación para la terapia preventiva, sugerimos el tratamiento con uno de los agentes eficaces en los ensayos controlados (Grado 2A), una lista que incluye lo siguiente:
  - Metoprolol, propranolol y timolol
  - Amitriptilina y venlafaxina
  - Valproato y topiramato

<sup>6</sup> UpToDate. Zahid H Bajwa, MD Jonathan H Smith, MD. El tratamiento preventivo de la migraña en adultos. Fecha de acceso enero 2017. Disponible en [https://www.uptodate.com/contents/preventive-treatment-of-migraine-in-adults?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/preventive-treatment-of-migraine-in-adults?source=see_link)



Las alternativas incluyen bloqueadores de los canales de calcio incluyendo verapamilo y flunarizina, que pueden ser menos eficaces pero generalmente son seguros y bien tolerados.

- Para los pacientes que no mejoran a pesar de un ensayo adecuado de la terapia farmacológica inicial, sugerimos cambiar a una medicación de prevención de la migraña de una clase diferente (Grado 2C).
- La terapia preventiva contra la migraña requiere un compromiso sostenido por parte del paciente y del médico para obtener beneficios. En general, los fármacos preventivos se inician con una dosis baja y la dosis se aumenta gradualmente hasta que se desarrolla el beneficio terapéutico, se alcanza la dosis máxima o se convierten en intolerables los efectos secundarios. El beneficio se observa a menudo a las cuatro semanas y puede seguir aumentando durante tres meses.
- Las medidas no farmacológicas que pueden ser beneficiosas para la prevención de la cefalea migrañosa incluyen ejercicio aeróbico, biorretroalimentación, otras formas de entrenamiento de relajación, terapias cognitivo-conductuales, acupuntura y estimulación nerviosa eléctrica transcutánea.

### **Dynamed**

Visión general del tratamiento para la profilaxis de la migraña en adultos<sup>7</sup>

- No existe una indicación comúnmente aceptada para iniciar el tratamiento profiláctico, pero debe considerarse
  - Calidad de vida
  - Frecuencia de ataques  $\geq 2$  por mes
  - Los ataques de migraña no responden al tratamiento farmacológico agudo
  - Las auras frecuentes, muy largas o incómodas
- Profilaxis farmacológica de la migraña
  - Iniciar los medicamentos a la dosis efectiva más baja y aumentar gradualmente la dosis hasta que los beneficios obtenidos o limitados por los efectos adversos
  - Un ensayo adecuado de la medicación puede tomar 2-3 meses
  - Las estrategias de profilaxis de la migraña con mayor apoyo para el uso de primera línea incluyen
    - Beta-bloqueadores - propranolol (dosis objetivo 80-160 mg / día) o metoprolol (dosis objetivo 100-200 mg / día) (AAN Nivel A, Recomendación fuerte del CHS, Evidencia de alta calidad, evidencia de nivel 2 [nivel medio])
    - Antidepresivos tricíclicos
      - Amitriptilina (dosis objetivo de 10 a 100 mg / día) (nivel B de AAN, recomendación fuerte de CHS, evidencia de alta calidad, evidencia de nivel 2 [nivel medio])
      - Nortriptilina considerada similar a la amitriptilina (consenso de expertos CHS)
    - Topiramato (dosis objetivo de 50 mg dos veces al día) (AAN Nivel A, recomendación fuerte de CHS, evidencia de alta calidad, evidencia de nivel 2 [nivel medio])
  - Otras estrategias de profilaxis con evidencia de apoyo incluyen
    - Estrategias antiepilépticas
      - Divalproex 500-1,000 mg / día
      - Gabapentina, recomendación de CHS fuerte, evidencia de calidad moderada y evidencia de nivel 2 [nivel medio]
    - Estrategias antidepresivas

<sup>7</sup>DynaMed. Profilaxis de la migraña en adultos. Fecha de acceso enero 2017. Disponible en <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=ffd9841b-7fe5-476d-af76-36461e4c870b%40sessionmgr4007&hid=4204&bdata=Jmxbmc9ZXMmc2l0ZT1keW5hbWVklWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=253050&db=dme>



- Venlafaxina (dosis objetivo 150 mg/día) (AAN Nivel B, CHS recomendación débil, evidencia de baja calidad)
- Pizotifeno 1,5-4 mg/día (CHS Recomendación débil, Evidencia de alta calidad, nivel 2 [nivel medio])
- Estrategias antihipertensivas
  - Nadolol (dosis objetivo 80-160 mg/día) (AAN Nivel B, CHS Recomendación fuerte, Evidencia de calidad moderada)
  - Lisinopril (dosis objetivo de 20 mg/día) (AAN Nivel C, CHS Recomendación débil, evidencia de baja calidad, evidencia de nivel 2 [nivel medio])
  - Candesartán (dosis recomendada 16 mg/día) (AAN Nivel C, CHS Recomendación fuerte, Evidencia de calidad moderada, evidencia de nivel 1 [probablemente confiable])
  - Flunarizina (dosis objetivo 10 mg/día) (recomendación débil de CHS, evidencia de alta calidad, evidencia de nivel 2 [nivel medio])
- Estrategias farmacológicas sin prescripción
  - Magnesio 600 mg/día (nivel B de AAN, recomendación de CHS fuerte, evidencia de baja calidad, evidencia de nivel 2 [nivel medio])
  - Coenzima Q10 (300 mg/día) (nivel AAN C, recomendación de CHS fuerte, evidencia de baja calidad y evidencia de nivel 2 [nivel medio])
- Profilaxis de la migraña no farmacológica
  - No hay evidencia confiable acerca de la intervención dietética, pero la identificación desencadenantes de alimentarios puede ser útil para algunos pacientes (nivel 3 [falta de evidencia directa])
  - El ejercicio aeróbico puede reducir la gravedad del dolor de migraña (nivel 2 [nivel medio])
  - Las instrucciones de higiene del sueño pueden mejorar la frecuencia y la duración de los ataques en adultos con migraña (nivel 3 [falta de pruebas directas])
  - Los principios específicos del yoga practicados durante 3 meses pueden reducir la gravedad y la frecuencia de la migraña (nivel 2 [nivel medio])

### **BNF<sup>8</sup>**

#### **Dosis oral para profilaxis de la migraña en adultos:**

Inicialmente 25 mg una vez al día durante 1 semana, dosis que se toma en la noche, y luego aumentó en incrementos de 25mg cada semana; dosis habitual 50-100 mg al día en 2 tomas; máximo 200mg por día.

## **V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad**

### **META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS**

#### **El topiramato para la profilaxis de episodios de migraña en adultos<sup>9</sup>**

El objetivo fue describir y evaluar la evidencia de ensayos controlados sobre la eficacia y la tolerabilidad de topiramato para la prevenir ataques de migraña en pacientes adultos con migraña episódica.

Estrategia de búsqueda:

Se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL, The Cochrane Library 2012, número 12), PubMed / MEDLINE (1966 al 15 de enero de 2013), MEDLINE en proceso (semana actual, el 15 de enero de 2013) y

<sup>8</sup> BNF. Formulario nacional Británico. Topiramato. Fecha de acceso enero 2017.

<sup>9</sup> Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD010610. DOI: 10.1002/14651858.CD010610 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797676>



EMBASE (1974 a 15 de enero de 2013) y búsquedas manuales de dolor de cabeza y cefalea enero de 2013.

Criterio de selección:

Los estudios debían ser ensayos controlados prospectivos de topiramato tomados regularmente para prevenir la aparición de los ataques de migraña, para mejorar la migraña-relacionada calidad de la vida, o ambas cosas.

Análisis de datos:

Dos autores de la revisión seleccionaron de forma independiente los estudios y extrajeron los datos. Para los datos de frecuencia de dolor de cabeza, se calcularon las diferencias de medias (MD) entre el topiramato y el comparador (placebo, control activo, o topiramato en una dosis diferente) para los estudios individuales y combinadas de éstas en todos los estudios. Para los datos dicotómicos sobre respondedores (pacientes con una reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia de dolor de cabeza), se calcularon los odds ratios (OR) y, en determinados casos, las razones de riesgo (RR); también se calcularon los números necesarios a tratar (NNT). Por último, se resumieron los datos sobre los eventos adversos de los ensayos controlados con placebo y las diferencias calculadas de riesgo (RD) y los números necesarios para dañar (NND).

Resultados principales:

Veinte documentos que describían 17 ensayos únicos cumplieron los criterios de inclusión. El análisis de los datos de nueve ensayos (1737 participantes) mostró que el topiramato reduce la frecuencia de cefalea por alrededor de 1,2 ataques por 28 días, en comparación con el placebo (MD -1,20; 95% intervalo de confianza (IC) -1.59 a -0.80). Los datos de nueve ensayos (1190 participantes) muestran que el topiramato de aproximadamente el doble de la proporción de respondedores relación con el placebo (RR 2,02; IC del 95%: 1,57 a 2,60; NNT 4; IC del 95%: 3 a 6). El análisis separado de las diferentes dosis de topiramato produjo MD similares versus placebo en 50 mg (-0.95; IC del 95% -1.95 a 0,04; tres estudios; 520 participantes), 100 mg (-1.15; IC del 95%: -1,58 a -0,71; seis estudios; 1620 participantes) y 200 mg (-0.94; IC del 95%: -1,53 a -0,36; cinco estudios, 804 participantes). Las tres dosis aumentó significativamente la proporción de respondedores con respecto a placebo; OR fueron los siguientes: para 50 mg, (IC 95% 1,60 a 3,44; tres estudios; 519 participantes) 2,35; de 100 mg, (IC del 95% 2.23 a 5,45; cinco estudios, 852 participantes) 3,49; y de 200 mg, 2,49 (IC del 95% 1.61 a la 3,87; seis estudios; 1025 participantes). Las tres dosis también mejoraron significativamente tres o más dominios de calidad de vida en comparación con el placebo. El metanálisis de los tres estudios que incluyeron más de una dosis de topiramato sugiere que 200 mg no es más efectivo que 100 mg.

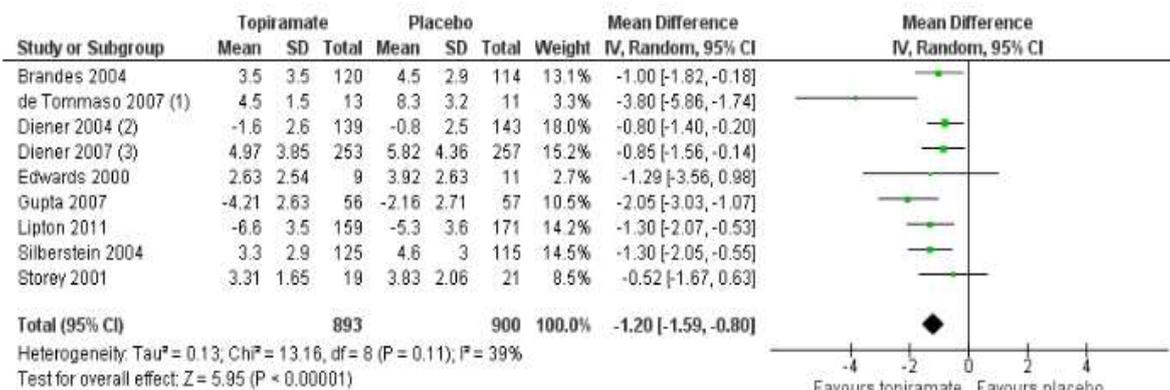
Con respecto a la frecuencia media de dolor de cabeza y / o tasa de respuesta, siete ensayos utilizando comparadores activos que encuentran (a) ninguna diferencia significativa entre topiramato y amitriptilina (un estudio, 330 participantes); (b) no hay diferencia significativa entre el topiramato y la flunarizina (un estudio, 83 participantes); (c) ninguna diferencia significativa entre topiramato y propranolol (dos estudios, 342 participantes); (d) ninguna diferencia significativa entre el topiramato y la relajación (un estudio, 61 participantes); pero (e) una ligera ventaja significativa de topiramato sobre el valproato (dos estudios, 120 participantes).

La relajación mejoró la calidad de vida de la migraña-específica significativamente más que el topiramato.

Los autores concluyeron que este meta-análisis demuestra que el topiramato en una dosis 100 mg/día es eficaz para reducir la frecuencia de cefalea y razonablemente bien tolerado en pacientes adultos con migraña episódica. Esto proporciona una buena evidencia para apoyar su uso en el manejo clínico de rutina. Más estudios diseñados específicamente para comparar la eficacia y seguridad de topiramato versus otras intervenciones de eficacia probada en la profilaxis de la migraña son necesarios.



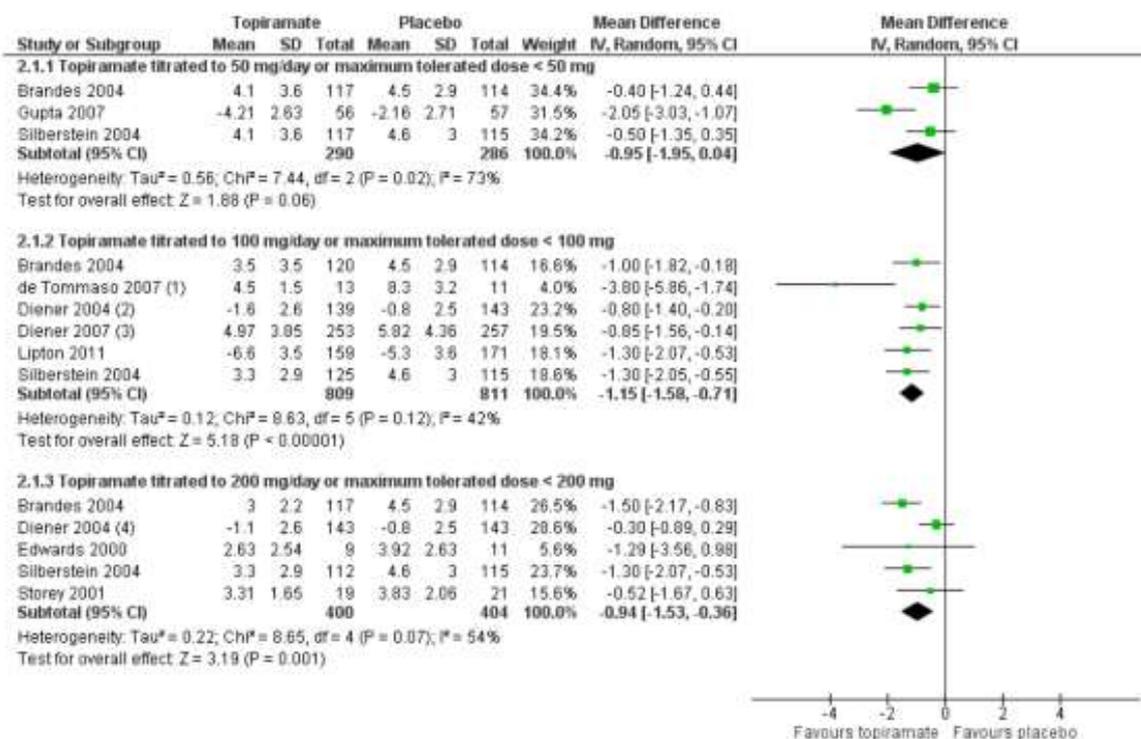
**Figure 3. Forest plot of comparison: 1 Topiramate (combined analyses based on most relevant dose in each study) versus placebo, outcome: 1.1 Headache frequency (change from baseline to post-treatment, or post-treatment alone).**



#### Footnotes

- (1) Data provided by author
- (2) SDs approximated by multiplying reported SEs by the square root of the sample size
- (3) Data provided by Janssen-Cilag EMEA

**Figure 4. Forest plot of comparison: 2 Topiramate (separate analyses of various doses) versus placebo, outcome: 2.1 Headache frequency (change from baseline to post-treatment, or post-treatment alone).**



#### Footnotes

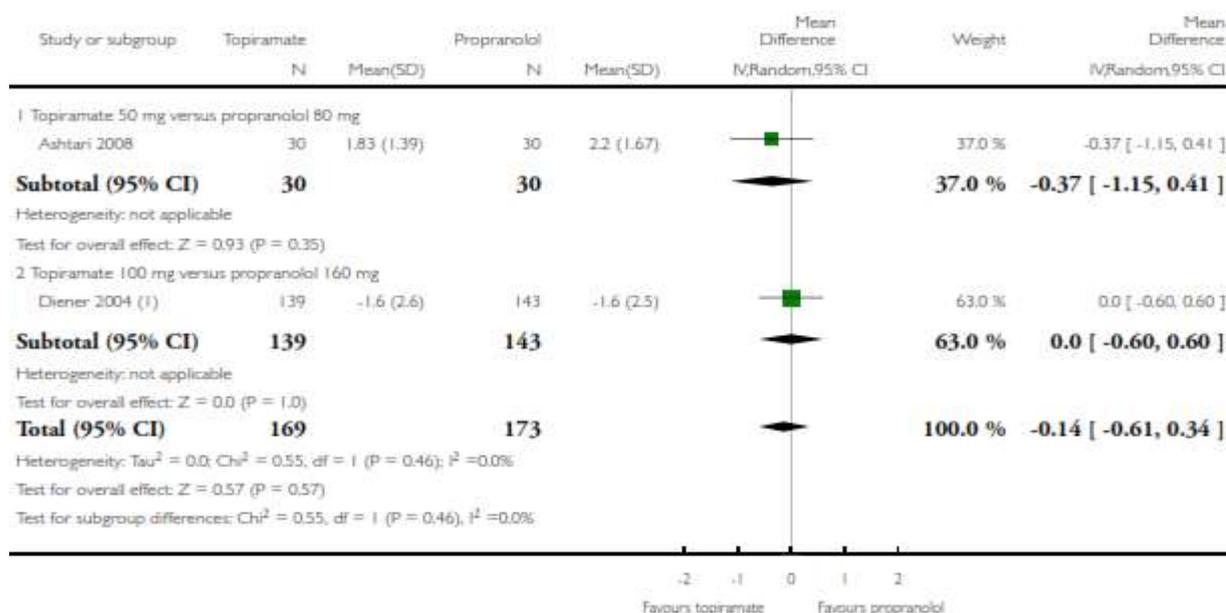
- (1) Data provided by author
- (2) SDs approximated by multiplying reported SEs by the square root of the sample size
- (3) Data provided by Janssen-Cilag EMEA
- (4) SDs approximated by multiplying reported SEs by the square root of the sample size

**Analysis 6.1. Comparison 6 Topiramate versus propranolol, Outcome 1 Headache frequency (change from baseline to post-treatment, or post-treatment alone).**

Review: Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults

Comparison: 6 Topiramate versus propranolol

Outcome: 1 Headache frequency (change from baseline to post-treatment, or post-treatment alone)

**VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad****El topiramato para la profilaxis de episodios de migraña en adultos<sup>10</sup>**

Reacciones Adversas: En los ensayos de topiramato en comparación con placebo, siete acontecimientos adversos (AA) fueron reportados por al menos tres estudios. Estos fueron generalmente leves y de carácter no grave. A excepción de la alteración del gusto y pérdida de peso, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de acontecimientos adversos en general, o de los siete AEs específicos, entre el placebo y el topiramato 50 mg. En general y todos los acontecimientos adversos específicos, excepto náuseas fueron significativamente más frecuentes en el topiramato 100 mg que con el placebo.

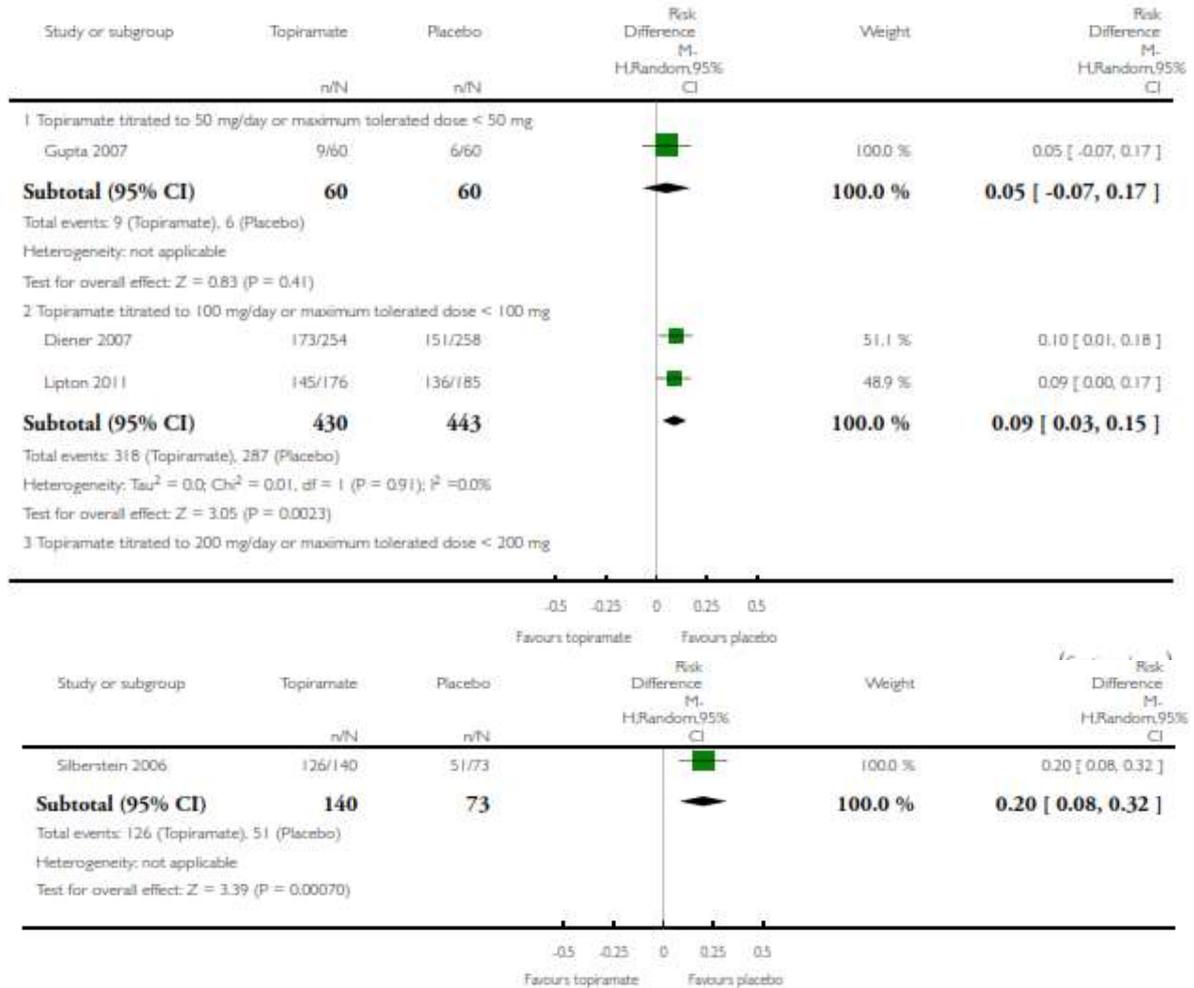
<sup>10</sup> Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD010610. DOI: 10.1002/14651858.CD010610 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797676>

**Analysis 2.3. Comparison 2 Topiramate (separate analyses of various doses) versus placebo, Outcome 3 Any adverse event.**

Review: Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults

Comparison: 2 Topiramate (separate analyses of various doses) versus placebo

Outcome: 3 Any adverse event



**BNF<sup>11</sup>**

**Efectos Secundarios**

**\*\*Común o muy común:** Dolor abdominal, agresión, agitación, alopecia, anemia, ansiedad, cambios en el apetito, artralgia, deterioro cognitivo, confusión, estreñimiento, depresión, diarrea, mareo, somnolencia, sequedad de boca, dispepsia, disnea, epistaxis, gastritis, alteraciones de la atención, deterioro de la coordinación, irritabilidad, malestar general, cambios de humor, trastornos del movimiento, espasmos musculares, debilidad muscular, mialgias, náuseas, nefrolitiasis, nistagmo, parestesia, prurito, erupción cutánea, convulsiones, trastornos del sueño, trastornos del habla, alteraciones del gusto, tinnitus, temblor, trastornos urinarios, alteraciones visuales, vómitos.

**\*\*Poco común:**

Distensión abdominal, alteraciones del sentido del olfato, blefaroespasma, trastornos de la sangre, bradicardia, ojo seco, flatulencia, sangrado gingival, glosodinia, hematuria,

<sup>11</sup> BNF. Formulario nacional Británico. Topiramato. Fecha de acceso enero 2017.



halitosis, pérdida de la audición, hipopotasemia, hipotensión, aumento del lagrimeo, síntomas de tipo gripal, leucopenia, acidosis metabólica, midriasis, neutropenia, palpitaciones, pancreatitis, ataque de pánico, neuropatía periférica, fotofobia, hipotensión postural, psicosis, sudoración reducidas, salivación, disfunción sexual, decoloración de la piel, la sed, trombocitopenia, cálculos urinario.

\*\*Raros: Olor anormal de la piel, calcinosis, insuficiencia hepática, hepatitis, edema periorbital, Síndrome de Raynaud, Síndrome de Stevens-Johnson, ceguera unilateral.

### AEMPS<sup>12</sup>

La seguridad de topiramato fue evaluada a partir de una base de datos de ensayos clínicos que incluía a 4.111 pacientes (3.182 con topiramato y 929 con placebo) que participaron en 20 ensayos clínicos doble ciego y 2.847 pacientes que participaron en 34 ensayos clínicos abiertos, respectivamente, para topiramato como terapia adyuvante de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, crisis de inicio parcial, crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, monoterapia en epilepsia recientemente diagnosticada o profilaxis de migraña. La mayoría de las RAs fue de leves a moderadas en cuanto a gravedad. Las RAs identificadas en ensayos clínicos, y durante la experiencia post-comercialización.

**Tabla 1: Reacciones Adversas con topiramato**

Sistema de clasificación por órganos y sistemas.	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Desconocidas
Exploraciones complementarias	Disminución del peso	Aumento de peso*	Presencia de cristales en orina, resultado anómalo de la prueba de la marcha, disminución del recuento de leucocitos	Disminución del bicarbonato en sangre	
Trastornos cardíacos			Bradicardia, bradicardia sinusal, palpitaciones		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía, eosinofilia	Neutropenia*	

<sup>12</sup> AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Topiramato. Fecha de acceso enero 2017.



Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea	Vómitos, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, dolor abdominal, boca seca, malestar del estómago, parestesia oral, gastritis, malestar abdominal	Pancreatitis, flatulencias, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor en la parte inferior del abdomen, hipoestesia oral, sangrado gingival, distensión abdominal, malestar epigástrico, dolor a la palpación abdominal, hipersecreción salivar, dolor oral, mal aliento, glosodinia	
Trastornos renales y urinarios		Nefrolitiasis, polaquiuria, disuria	Cálculos urinarios, incontinencia urinaria, hematuria, incontinencia, urgencia en la micción, cólicos renales, dolor renal	Cálculos en la uretra, acidosis tubular renal*

## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

### 7.1 Costo

- El costo remitido por Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas se detalla en el siguiente cuadro:

Denominación Común Internacional (DCI) <sup>2</sup>	Forma Farmacéutica	Concentración <sup>1</sup>	Vía de Administración	Dosis Diaria <sup>3</sup>	Costo Diario <sup>4</sup>	Duración de Tratamiento <sup>5</sup>	Costo del Tratamiento <sup>6</sup>
TOPIRAMATO	TAB.	50 mg.	V.O.	c/12h.	1.74	Crónico	

- El costo remitido por ESSALUD se detalla en el siguiente cuadro:

Denominación Común Internacional (DCI) <sup>1</sup>	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis Diaria <sup>2</sup>	Costo Diario <sup>3</sup>	Duración de Tratamiento <sup>4</sup>	Costo del Tratamiento <sup>5</sup>
TOPIRAMATO	Tableta	50 mg	ORAL	25 ó 50 mg/día	0.95	Crónico	Sin referencia



- Costo que se indica en el observatorio de productos farmacéuticos:

Medicamento	Coste/unidad (S/)	Coste/tratamiento mensual (S/)
Topiramato 50mg Tableta una vez al día	1.68 <sup>13</sup>	50.40

### VIII. Resumen del estatus regulatorio

FDA<sup>14</sup>. Topiramato:

- Síndrome de Lennox-Gastaut (Terapia complementaria)
- Profilaxis de Migraña
- Convulsiones parciales (Terapia complementaria)
- Convulsiones parciales (Monoterapia inicial)
- Convulsión tónico-clónica, Generalizada primaria (terapia adyuvante)
- Convulsión tónico-clónica, Primaria generalizada, monoterapia inicial.

AEMPS<sup>15</sup>. Topiramato:

- Monoterapia en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años de edad con crisis epilépticas parciales con o sin crisis generalizadas secundarias, y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.
- Tratamiento concomitante en niños de dos o más años de edad, adolescentes y adultos con crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias y para el tratamiento de crisis asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut.
- Topiramato está indicado en el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos después de una cuidadosa evaluación de otras posibles alternativas terapéuticas. Topiramato no está indicado para el tratamiento agudo.

**Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos**<sup>16</sup> En la 19ª Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra Topiramato.

### IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Topiramato 50mg tableta para migraña, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME por existir otras alternativas en el PNUME vigente.

<sup>13</sup> OPF. Observatorio de Productos Farmacéuticos. Establecimiento Público. Fecha de acceso enero 2017.

<sup>14</sup> Micromedex. Topiramato. Fecha de acceso enero 2017.

<sup>15</sup> AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Topiramato. Fecha de acceso enero 2017.

<sup>16</sup> WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.