

estrogènic dels contraceptius orals, i pot reduir-ne l'eficàcia (*Epilepsia*, 40 (suppl 9), 7-13, 1999).

Dosificació

Es recomana començar amb una dosi de 50 mg al dia i augmentar-la gradualment (amb increments de 50 mg cada setmana) fins a 100-200 mg cada 12 h (màxim de 800 mg al dia), segons la resposta.

En general, no cal mesurar-ne les concentracions plasmàtiques. Si s'ha de suspendre el tractament, cal fer-ho de manera gradual.

Conclusió

El topiramát és un nou antiepilèptic que pot ser eficaç en el tractament adjuvant de les crisis epilèptiques parcials refractàries als antiepilèptics d'elecció, i algunes dades suggereixen que també seria eficaç en el de les crisis tonicoclòniques generalitzades. Atès que no es disposa d'estudis comparatius amb altres nous antiepilèptics, no es pot afirmar que el topiramát sigui més eficaç que els altres. Pot produir trastorns cognitius i litiasi renal. Les dades són escasses per recomanar-lo en monoteràpia. Atès que l'epilèpsia parcial refractària és una malaltia greu i de difícil tractament, el topiramát pot ser una alternativa útil com a tractament adjuvant.

Contracepció hormonal d'urgència

I també:
Topiramát

Data de redacció: **juny de 2000**

En el proper número: **Prevençió primària de la cardiopatia isquèmica. Moxifloxacina.**

Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut

Directora M. Antònia Viedma i Martí. **Subdirector** Antoni Gilabert i Perramon. **Coordinadora** Maria Eugènia Carballo i López.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Cap de redacció** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Antònia Agustí i Escasany, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Pau Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castellort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserin i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

Secretària tècnica Silvia Vila Florensa

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números del butlletí publicats durant l'any 1999 a:
<http://www.gencat.es/sanitat/cat/cindex.html> (apartat de salut pública)

La contracepció d'urgència o postcoital pot estar indicada després d'una relació sexual sense protecció contraceptiva, o bé quan es preveu el fracàs d'un mètode (per oblit o manca d'eficàcia d'un contraceptiu hormonal, per ex., per interacció farmacològica, per mal ús o ruptura d'un preservatiu).

La forma actualment més comuna de contracepció d'urgència és l'hormonal, i consisteix a administrar 100 µg d'etinilestradiol i 500 µg de levonorgestrel (és a dir, dos comprimits de Neogynona® o d'Ovoplex®), en les 72 h següents al coit no protegit, i repetir la dosificació al cap de 12 h (mètode de Yuzpe). Una alternativa a la combinació d'estrògens i progestàgens és el levonorgestrel sol (750 µg) durant les 72 h següents, i repetir-ne també una segona dosi 12 h després; fins ara al nostre mercat farmacèutic no hi ha cap especialitat que contingui aquesta dosi de progestagen. Un altre mètode de

contracepció d'urgència o postcoital consisteix en col·locar un dispositiu intrauterí (DIU) en els 5 dies següents al coit; aquest mètode és eficaç: s'associa a menys de 0,1% de gestacions. La mifepristona s'ha mostrat eficaç en diversos assaigs clínics per a la contracepció postcoital, però a Espanya no està autoritzada per a aquesta indicació (*N Engl J Med*, 327, 1041-1044, 1992; *BMJ*, 305, 927-931, 1992; *Lancet*, 353, 697-702, 1999).

El mecanisme pel qual les dosis elevades d'estrògens i progestàgens després del coit prevenen la gestació no és prou conegut. S'ha suggerit que podrien inhibir o retardar l'ovulació; alguns estudis han mostrat que produeixen alteracions endometrials i podrien interferir també amb la implantació d'un òvul fecundat. També s'ha suggerit que interferirien amb el transport de l'òvul fecundat per la trompa (*N Engl J Med*, 337, 1058-1064, 1997).

Eficàcia

En absència d'un mètode contraceptiu, la probabilitat mitjana d'embaràs després d'una relació no protegida es calcula en un 7%; aquesta varia segons el moment del cicle, i és màxima entre l'11è i el 14è dia d'un cicle de 28 dies (*N Engl J Med*, 333, 1517-1521, 1995). En diversos estudis s'han enregistrat entre 1,7 i 1,9 gestacions per 100 tractades amb la combinació d'etinilestradiol i levonorgestrel (*Contraception*, 57, 363-369, 1998; *Hum Reprod*, 12, 496-498, 1997).

En un assaig clínic en prop de 2000 dones es va comparar l'eficàcia de la combinació d'etinilestradiol (100 µg) i levonorgestrel (500 µg) amb la de levonorgestrel (750 µg), administrats en les 72 h següents al coït, i seguits d'una segona dosi al cap de 12 h. S'hi va registrar un 3,2% de gestacions amb la combinació i un 1,1% amb levonorgestrel sol (*Lancet*, 352, 428-433, 1998). Els dos tractaments van ser més eficaços com més aviat després del coït es van prendre; retardar la primera dosi fins a 12 h després va augmentar el risc de gestació en gairebé un 50% (*Lancet*, 353, 721, 1999).

Efectes adversos

Els efectes adversos més freqüents de la combinació d'etinilestradiol i levonorgestrel han estat nàusea (en un 50%), vòmits (19%) i mastodínia. L'administració de levonorgestrel sol s'ha associat a una menor incidència de nàusea (23%) i vòmits (6%) que la combinació amb estrògens (*Lancet*, 352, 428-433, 1998). Per tal de reduir la incidència de nàusees i vòmits, alguns autors recomanen prendre un antiemètic una hora abans dels contraceptius. En general es recomana que si apareixen vòmits

Topiramata

L'epilèpsia parcial refractària és una malaltia greu i de tractament difícil. Els nous fàrmacs antiepilèptics (gabapentina, lamotrigina, tiagabina i vigabatrina) poden ser útils per millorar el curs clínic dels pacients

en les dues hores següents a la presa, cal repetir l'administració del medicament i afegir tractament simptomàtic. També s'han descrit irregularitats menstruals (oligomenorrea, amenorrea, *spotting*), però en la majoria de les tractades la menstruació ha aparegut durant els 21 dies següents al tractament i la durada ha estat l'habitual. No s'ha observat un augment del risc de gestació extrauterina ni de malformació en cas de fracàs del mètode. L'eficàcia contraceptiva podria estar disminuïda en les usuàries que reben tractament crònic amb anti-convulsivants (barbitúrics, carbamazepina), rifampicina, rifabutina, griseovulvina, ritonavir o altres inductors enzimàtics; en aquests casos es recomana augmentar la dosi.

Es recomana que el metge informi a la pacient que la pròxima menstruació es pot avançar o endarrerir, que cal un mètode barrera fins al pròxim període, i que consulti al més aviat possible en cas que presenti dolor abdominal o sagnat vaginal.

Conclusió

L'administració de 100 µg d'etinilestradiol i 500 µg de levonorgestrel durant les 72 h següents al coït no protegit, i la repetició d'aquesta dosi al cap de 12 h, és un mètode eficaç per a la contracepció d'urgència. Els efectes adversos més freqüents són les nàusees i els vòmits, els quals es poden minimitzar amb un antiemètic. El levonorgestrel sol (750 µg) és més eficaç i més ben tolerat que la combinació amb estrògens, però de moment no n'hi ha de comercialitzat a Espanya. L'eficàcia d'ambdues pautes és alta si s'administren durant les primeres hores; retardar la primera dosi en 12 h augmenta la probabilitat de gestació gairebé en un 50%.

amb crisis epilèptiques parcials que no responen als fàrmacs considerats de primera línia, com la carbamazepina o l'àcid valproic. La gabapentina i la lamotrigina també estan aprovades en monote-

ràpia. El topiramata (Topamax®) és un nou antiepilèptic aprovat per al tractament de les crisis epilèptiques parcials, amb o sense generalització secundària, associat amb altres antiepilèptics, en els pacients que no responen als fàrmacs de primera línia.

Característiques farmacològiques

La seva acció anticonvulsivante s'atribueix a un triple mecanisme: bloqueja els canals de sodi dependents de voltatge, redueix l'activació d'alguns receptors del glutamat i potencia l'efecte inhibitori de l'àcid γ-aminobutíric (GABA). També és un inhibidor dèbil de l'anhidrasa carbònica (*Drugs*, 54, 752-773, 1997).

S'absorbeix bé després de la seva administració per via oral i s'assoleixen concentracions plasmàtiques màximes després de 2 h. Prop d'un 30% del fàrmac és metabolitzat al fetge i s'excreta majoritàriament per orina en forma inalterada. La seva semivida d'eliminació és de 19 a 25 h (*Epilepsia*, 40 (suppl 9), S7-S13, 1999).

Eficàcia

En diversos assaigs clínics controlats amb placebo en prop de 700 pacients adults amb **epilèpsia parcial**, el topiramata afegit al tractament amb antiepilèptics durant 11 a 18 setmanes ha reduït en un 50% o més el nombre de crisis en un 35 a un 50% dels pacients resistents, en comparació d'un 0 a un 18% dels tractats amb placebo (*Med Lett Drugs Ther*, 39, 51-52, 1997). Una anàlisi conjunta de cinc d'aquests assaigs clínics mostra que el topiramata és eficaç en tots els tipus d'epilèpsia parcial (simples, complexes i secundàriament generalitzades) (*Epilepsia*, 38 (suppl 1), S31-33, 1997). En un assaig clínic en 86 nens de menys de 16 anys amb epilèpsia parcial resistent al tractament habitual, l'addició de topiramata (6 mg/kg al dia) va reduir la freqüència de les crisis en un 33% dels tractats, en comparació d'un 10,5% dels que van rebre placebo (*Neurology*, 52, 1338-1344, 1999). No es disposa d'estudis comparatius amb altres nous antiepilèptics aprovats en la mateixa indicació.

En dos assaigs clínics en 160 pacients de totes les edats (prop d'una quarta part de menys de 16 anys)

amb **crisis tonicoclòniques generalitzades** tractats amb altres antiepilèptics, el topiramata va reduir la freqüència de les convulsions com a mínim a la meitat en un 43% dels pacients, comparat amb un 19% dels tractats amb placebo (*Neurology*, 52, 1330-1337, 1999; *Prescrire*, 19, 338-340, 1999). En l'epilèpsia tonicoclònica generalitzada el topiramata tampoc no ha estat comparat amb altres antiepilèptics.

En un assaig en 48 pacients amb crisis parcials als quals es va administrar topiramata (1.000 mg al dia) en **monoteràpia**, s'hi va observar una disminució d'un 50% o més de les crisis en un 46% dels pacients, comparada amb una reducció d'un 13% amb els que van rebre una dosi de 100 mg al dia (*Epilepsia*, 38, 294-300, 1997). Els resultats d'un altre assaig clínic suggereixen que el topiramata redueix en un 33% la freqüència de convulsions en pacients amb **síndrome de Lennox-Gastaut** (*Neurology*, 52, 1882-1887, 1999).

Efectes adversos i interaccions

Els seus efectes adversos més freqüents són els neuropsiquiàtrics (10 a 30% dels pacients tractats), com dificultat de concentració, lentitud del pensament, somnolència, vertigen, parestèsia, nerviosisme i confusió. La seva incidència depèn de la dosi i és més freqüent a l'inici del tractament; si la dosi s'incrementa de manera gradual, en disminueix la freqüència. També pot produir anorèxia i pèrdua de pes. S'ha descrit litiasi renal en un 1,5% dels pacients tractats, sobretot si en tenen antecedents; la seva fisiopatologia s'ha atribuït a la inhibició de l'anhidrasa carbònica. S'han publicat descripcions de dos casos d'hemiparèsia reversible i un d'hepatitis fulminant associats a l'ús de topiramata (*BMJ*, 318, 845, 1999; *Lancet*, 352, 1119, 1998). S'han descrit efectes teratògens en animals, però pot estar justificat l'ús en gestants sota una rigorosa vigilància mèdica.

En pacients tractats amb fenitoïna, l'addició de topiramata pot augmentar-ne les concentracions per sobre d'un 25%. La fenitoïna, la carbamazepina i l'àcid valproic disminueixen les concentracions plasmàtiques de topiramata en un 50%, un 40% i un 15%, respectivament; en cas d'ús concomitant cal augmentar la dosi de topiramata. El topiramata augmenta la metabolització del component