

Савремена клиничка искуства о фармакокинетици топирамата

Михајло Јаковљевић¹, Мај Жожеф², Томаж Вовк², Слободан Јанковић¹, Изток Грабнар²

¹Катедра за фармакологију и токсикологију, Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија;

²Катедра за биофармацију и фармакокинетику, Фармацеутски факултет, Универзитет у Љубљани, Љубљана, Словенија

КРАТАК САДРЖАЈ

Топирамат је биохемијски класификован као фруктопиранозосулфамат. Откривен давне 1979, средином осамдесетих година двадесетог века регистрован је у многим земљама за лечење епилепсије и превенцију мигренозних напада. У скорије време у експерименталној фази су потенцијалне нове индикације: лечење гојазности, биполарног поремећаја расположења, прекидање пушења, лечење неуралгичног бола, псеудотумора церебри, булимије, перивентрикуларне леукомалације код прематуруса и алкохолизма. Многи епилептолози га сматрају антиепилептиком првог избора код тешких фармакорезистентних епилепсија. Истраживања која су обухватила велики број деце испитаника доказала су ефикасност топирамата код генерализованих тонично-клоничних напада, Ленокс-Гастоовог синдрома, парцијалних напада, апсанса и комбинованих типова напада. Будући да има посебну моносахаридну структуру међу антиконвулзивним лековима, топирамат се одликује и посебним фармакокинетичким својствима. Супстанца испољава ниску интериндивидуалну варијабилност у плазма-концентрацијама и има предвидљиву фармакокинетику. Равнотежне плазма-концентрације топирамата повећавају се линеарно с повећањем дозе. Везивање за беланчевине крвне плазме је око 15%, а полувреме ослобађања топирамата код здравих особа 20-30 часова. За просечни очекивани волумен расподеле измерена је вредност од 0,55-0,8 l/kg, при чему лек показује слаб сатурабилни капацитет везивања за еритроците. Лек је недовољно дуго на светском тржишту да би се могло говорити о правим сазнањима о његовом метаболизму на основу пострегистрационих клиничких студија четврте фазе. Због тога је написан овај прегледни чланак са жељом да се сумирају досадашња искуства из области фармакокинетице топирамата код особа оболелих од епилепсије и здравих испитаника. Боље разумевање његове фармакокинетице могло би омогућити повољнији технолошки дизајн готовог лека и одабир начина примене, а самим тим и рационалније лечење тешких епилепсија рефрактерних на друге лекове.

Кључне речи: топирамат; фармакокинетика; плазма-концентрација; епилепсија

УВОД

Замисао о писању прегледног чланка о овом, по много чему јединственом, антиепилептику потекла је делимично из наших заједничких напора да разумемо његова фармакокинетичка својства и дејство код особа с епилепсијом, а делимично из жеље да покушамо да сумирамо налазе других аутора на ову тему.

Топирамат, антиепилептик друге генерације широког спектра, одобрен је за примену у више од 70 земаља света ради лечења разноврсних конвулзивних обољења [1-6]. Захваљујући ефикасности код епилепсија дечјег доба, посебно против типова напада рефрактерних на друге лекове, топирамат се све више примењује у педијатријској пракси. У плацебо контролисаним студијама откривено је да помоћна терапија топираматом смањује учесталост напада код деце с примарно генерализованим тонично-клоничним нападима, Ленокс-Гастоовим (*Lenox-Gestaut*) синдромом и парцијалним и секундарно генерализованим тонично-клоничним нападима [3, 5, 6]. Студије отвореног типа су такође наговестиле да би топирамат могао бити користан у лечењу апсанса и комбинованих типова напада [7, 8]. Топирамат се сматра индикованим за профилаксу мигренозних главобоља

одраслих особа, са три или више напада мигрене месечно, односно учесталим нападима који значајно ометају свакодневне активности болесника [9]. У ближој прошлости су зачета истраживања клинички потенцијално корисних примена код следећих стања: гојазност, биполарни поремећај расположења, одвицавање од пушења, неуралгични бол, псеудотумор мозга, булимија, перивентрикуларна леукомалација код прематуруса и алкохолизам [1-6].

Ова супстанца, формуле 2,3,4-бис-О-(1-метил)- β -Д-фруктопиранозосулфамат, биохемијски је класификована као моносахарид супституисан сулфаматом [10]. Има особину да смањује учесталост генерисања акционих потенцијала код неурона изложених продуженој деполаризацији, што се назива „блокада волтажне-зависних јонских канала зависна од употребе”. Терапеутски потенцијал долази од неколико различитих механизма деловања: појачања активности рецептора GABA, антагонизма каинатских и рецептора за глутамат типа AMPA и блокаде волтажне-зависних натријумских канала. Такође, топирамат инхибира поједине изоензиме карбоанхидразе. Ово фармаколошко дејство је много слабије и не сматра се кључним чиниоцем његове антиепилептичне активности [11].

НИВО ДОСТУПНИХ ДОКАЗА

Стручњаци у овом домену се слажу да се након оралне примене појединачне дозе топирамат брзо и потпуно ресорбује, а максималне концентрације у серуму постиже између два и четири часа од примене. Уколико се лек узме са храном, апсорпција је одложена, али њен обим остаје непромењен [12]. Према налазима теста опоравка стопе радиоактивности молекула лека у урину, средњи обим апсорпције дозе од 100 mg лека обележеног радиоактивним угљеником (^{14}C) је 81% [13]. Ова супстанца испољава слабу интериндивидуалну варијабилност у плазма-концентрацијама и, сходно томе, има предвидљиву фармакокинетiku. Равнотежне плазма-концентрације топирамата повећавају се скоро линеарно с повећањем дозе лека [12]. Везивање за беланчевине крвне плазме је око 15%, а полувреме ослобађања код здравих особа 20-30 часова [14]. За просечни очекивани волумен расподеле измерена је вредност од 0,55-0,8 l/kg за појединачне дозе од 1200 mg [13]. Лек показује низак сатурабилни капацитет везивања за еритроците. После вишеструког дозирања везујућа места за топирамат постају засићена и нису више клинички значајна. Ово везивање је важно јер хемолиза може произвести лажно високе вредности нивоа лека добијене терапеутским надзором при малим концентрацијама [15].

Топирамат се углавном излучује неизмењен у урину, али један део дозе се метаболише оксидацијом. Укупни плазма-клиренс се очекује у опсегу 20-30 ml/min после оралне примене [13]. Иако се лек излучује углавном неизмењен преко бубрега код болесника на монотерапији, део који се ипак метаболише ће порастати у случају комедикације индукторима хепатичних ензима. Обим ове фармакокинетичке интеракције указује на то да би терапеутски надзор могао бити користан код одабраних болесника.

Пријављене фармакокинетичке интеракције укључују следећа запажања: 1) AUC („површина испод криве”, која одражава укупну количину лека унету у тело независно од брзине апсорпције) дигоксина у серуму смањена је за 12% захваљујући истовременој примени топирамата; 2) топирамат би требало користити опрезно заједно с алкохолом и другим депресорима централног нервног система; 3) лек повећава плазма-клиренс естрогене компоненте оралних контрацептива уколико се примене заједно; 4) примењен заједно са другим агенсима који фаворизују нефролитијазу, топирамат повећава ризик од стварања физиолошких услова који погодују настанку камена у бубрегу [13].

Рандомизирани клиничке студије које би истражиле однос дозе и ефекта лека још нису изведене, нити је утврђен циљни терапијски опсег овога лека у крви. Концентрације топирамата у плазми обично су 2-5 mg/l [16, 17]. Средња вредност C_{max} (максималне концентрације ксенобиотика у крви) после вишеструке примене лека (два пута дневно здравим испитаницима) била је 6,76 $\mu\text{g/ml}$ [13]. Плазматски и бубрежни клиренс лека су снижени код особа с оштећеном функцијом бубрега ($\text{CCr} \leq 60 \text{ ml/min}$), а плазма-клиренс је смањен посебно

код болесника у завршном стадијуму инсуфицијенције бубрега [13]. Плазма-клиренс топирамата је такође значајно нижи код болесника с умереним до тешким оштећењима функције јетре.

Фармакокинетика овога лека код деце и одраслих на помоћној терапији је линеарна, са клиренсом независним од дозе и равнотежним плазма-концентрацијама које се повећавају с повећањем дозе лека. Код деце, међутим, клиренс је виши, а полувреме ослобађања лека краће него код одраслих. Следствено томе, концентрације топирамата у плазми при истој дози (ml/kg телесне тежине) могу бити ниже него код деце. Као и код одраслих особа, антиепилептици индуктори хепатичних ензима смањују равнотежне плазма-концентрације [18].

Прелиминарни резултати Пеновићеве (Penovich) и сарадника [19] током испитивања топирамата као додатне антиепилептичне терапије код фармакорезистентних особа указали су на то да су нивои лека преко 4 mg/l неопходни да би се постигла задовољавајућа ефикасност, али да постоји и већа учесталост побољшања контроле напада при концентрацијама већим од 10 mg/l. Аутори су закључили да је потребно урадити додатна испитивања, како би се разјаснила улога топирамата.

Микелоф (Mikaeloff) и сарадници [20] су извели проспективно истраживање код 22 деце узраста од шест месеци до четири године (просечно 2,7 година), да би сазнали више о фармакокинетичком профилу лека у овој старосној групи. Сви испитаници су боловали од фармакорезистентне епилепсије и примали конкомитантну антиконвулзивну терапију. Ово је била студија отвореног типа, где су деца била распоређена у једну од три подгрупе у зависности од основног лека који примају. Деца прве групе су лечена ензимским индукторима фенитоином и фенобарбитоном, било у монотерапији или у комбинацији с неким антиконвулзивним леком за који није познат утицај на метаболизам других лекова (клоназепам, клобазам или вигабатрин). Испитаници друге групе су лечена или на тријум-валпроатом, потенцијалним инхибитором хепатичног метаболизма лекова, или политерапијски, комбинацијом с неутралним антиепилептицима. Деца треће групе су лечена неутралним антиконвулзивима. Прва фаза студије је била двонедељно основно надгледање током којег су дозни режими основне медикације остали непромењени. Током друге фазе топирамат је примењен из почетка у дози од 1 mg/kg с постепеним повећањем дозе за 1 mg/kg сваке недеље до оптималне дозе. Лек је примењиван два пута дневно у једнаким количинама. Болесници су прегледани сваке две недеље током друге фазе испитивања. Основни параметри који су посматрани код ове популационе групе били су контрола напада, електроенцефалографски налаз и израчунавање дефинисаних фармакокинетичких променљивих. Учесталост напада је процењивана током последње две недеље фазе II, током примене стабилне оптималне дозе лека, и у поређењу с регистрованим бројем напада у почетку. Описани дизајн је омогућио ауторима да закључе следеће:

1) вредности C_{max} су биле веће код болесника који су примали неутралне антиепилептике (8,44 mg/l) у поређењу са групом II (6,85 mg/l) и групом I (5,55 mg/l); 2) вредности AUC_{0-12} су биле значајно мање код болесника лечених ензимским индукторима (46,4 mg/l/h) него код испитаника који су примали неутралне антиепилептике (82,3 mg/l/h) или валпроат (63,2 mg/l/h); 3) вредности Cl/F су биле значајно веће код деце која су примала ензимске индукторе (85,4 mg/l/h) него у остале две групе (група II – 49,6 mg/l/h; група III – 46,5 mg/l/h); 4) полувремена ослобађања лека израчуната на основу три до шест завршних концентрација била су краћа код болесника који су примали ензимске индукторе него оних лечених неутралним антиконвулзивним супстанцама; и 5) укупни фармакокинетички параметри за испитанике који су примали валпроат, односно неутралне антиконвулзивне супстанце нису били значајно различити [20].

У две одвојене клиничке студије, од којих је свака укључила по 18 здравих мушких добровољаца, проучаван је утицај хране на оралну биорасположивост топирамата, при чему су коришћене појединачне дозе од 100 mg и 400 mg (једнократна примена лека). Оба процеса су изведена са насумичним одабиром испитаника и двоструком заменом група (енгл. *cross-over*), при чему су испитаници узимали таблету или након ноћења без оброка, или 15 минута после уобичајеног доручка с високим садржајем масти. Пре него што је изведена циљна замена група, да би се умањило утицај спољних фактора на кинетику лека *in vivo*, третмани су били раздвојени периодом од три недеље, колико је било потребно за потпуно излучивање лека из организма. Испитаници који су узимали таблету од 100 mg у просеку су били узраста од 25 година и просечне телесне тежине од 75,3 kg. Испитаници који су примали таблету од 400 mg били су просечног узраста од 24,9 година и просечне телесне тежине од 73,48 kg. Током извођења студије испитаници су надгледани и посматран је њихов начин живота пре примене лека до узимања последњег узорка крви, како би се умањило утицај скривене кофеинске, никотинске или алкохолне зависности и могуће фармаколошке интеракције од значаја. Независни параметри биорасположивости одређивани после сваког третмана били су: C_{max} , t_{max} и $AUC_{0-\infty}$. Средње вредности C_{max} биле су веће у стању гладовања него у стању ситости за дозу од 100 mg (1,63 према 1,46 $\mu\text{g/ml}$), односно за дозу од 400 mg (8,00 према 6,98 $\mu\text{g/ml}$). Средње вредности t_{max} су такође биле мање у стању гладовања, како код примене лека у дози од 100 mg (1,4 према 3,0 h), тако и у дози од 400 mg (2,7 према 4,8 h). Поређење добијених вредности за C_{max} и t_{max} помоћу тестова ANOVA показало је да су ове разлике статистички значајне код болесника за обе дозе топирамата. Средње вредности $AUC_{0-\infty}$ биле су сличне у стању гладовања и ситости, како за дозу од 100 mg (59,8 према 57,3 $\mu\text{g/ml/h}$), тако и за дозу лека од 400 mg (311,2 према 350,3 $\mu\text{g/ml/h}$). Резултати поређења применом ANOVA су показали да значајне разлике међу третманима за AUC за било коју од испитаних доза лека нема [15].

Познато је да за одређене ксенобиотику везивање за еритроците и преузимање молекула у унутрашњост еритроцита може бити важан фармакокинетички чинилац уколико се очекује ефикасан терапеутски мониторинг лека. За топирамат нема довољно података у литератури који говоре о обиму његовог везивања за еритроците [21, 22]. Гидал (*Gidal*) и сарадници [15] су покушали да објасне расподелу топирамата између ћелија и плазме, односно ћелија и пуне крви кроз серију експеримената *in vitro*. Извели су два истраживања у настојању да процене утицај промена концентрације лека и хематокрита на расподелу топирамата.

У првом истраживању су узети узорци неоптерећене пуне крви здравих испитаника (без активног принципа) с растућим вредностима хематокрита (31,4%, 41,7%, 41,3%, 39,6%, 45,9%). Крв сваке особе је подељена на четири једнака дела, у које је додат лек тако да се постигну коначне концентрације од 1, 3, 5 и 15 $\mu\text{g/ml}$. Као контрола узети су узорци крви с вредношћу хематокрита од 45,9% индивидуално оптерећени габапентином и ламотригином, до постизања нивоа од 0,8, 2,5, 4,5 и 14 $\mu\text{g/ml}$. Током поменуте серије експеримената хематокрит се сматрао сталним за скуп узорака пореклом од исте особе. Након инкубације и центрифугирања измерен је коефицијент релативне количине лека у плазми у односу на пуну крв ($T_{pm} P/B$). Концентрација лека у плазматском одељку пуне крви израчуната је користећи узорке плазме оптерећене леком као стандардни параметар. Нелинеарне варијације у количнику измерених концентрација P/B су запажене како између индивидуалног скупа узорака (пореклом од исте особе), тако и међу свим узорцима заједно. Укупно посматрано, при најмањој испитаној концентрацији (1 $\mu\text{g/ml}$) топирамат се практично није могао открити у плазми. Количници расподеле концентрација P/B су се значајно повећали за вредности концентрације лека у пуној крви од 3 $\mu\text{g/ml}$ до 15 $\mu\text{g/ml}$. Насупрот томе, количници вредности P/B за габапентин и ламотригин као контроле остали су суштински непромењени кроз цео опсег испитиваних концентрација. Количници расподеле за габапентин и ламотригин били су $1,16 \pm 0,45$, $CV=1,3\%$ и $0,85 \pm 0,035$, $CV=88,1\%$, у опсегу концентрација 1-15 $\mu\text{g/ml}$ [15].

У другом истраживању Гидала и сарадника [15] неоптерећена пуна крв је узета од пет здравих испитаника (хематокрит 34,1%, 39,6%, 41,3%, 41,7%, 45,0%). За сваку особу постигнута је различита пропорција хематокрита (20,4%, 26,5%, 32,4%, 40,0%). Топирамат је додат у сваку од ових узорака пуне крви до постизања концентрације од 3 $\mu\text{g/ml}$. У узорцима плазме је одређивана количина лека имуноесејом. Експериментални услови су били идентични описаним. Релативна количина лека у плазматском одељку пуне крви је израчуната коришћењем узорака плазме оптерећених познатом количином лека као стандарда. Овде се средњи количник концентрација лека P/B повећао значајно како је ниво хематокрита опадао. Укупно посматрано, при средњим вредностима хематокрита од 40%, 32,4%, 26,5% и 20,4% вредности количника P/B су биле $0,173 \pm 0,073$, $0,275 \pm 0,101$, $0,398 \pm 0,08$ и $0,561 \pm 0,088$. Средњи колич-

ник P/B концентрација топирамата био је $0,352 \pm 0,167$, $CV=47,5\%$ и при томе значајно инверзно корелиран са вредностима хематокрита ($p=-0,905$) [15].

Ферари (*Ferrari*) и сарадници [23] су истраживали утицај дозе, старосне доби и комедикације на равнотежне плазма-концентрације топирамата код 51 болесника узраста од три године до 30 година. Критеријуми укључивања испитаника у истраживање били су: сигурна дијагноза епилепсије која се не може контролисати конвенционалним лековима, клиничка индикованост помоћне терапије топираматом, стабилна комедикација барем четири недеље и без удружених обољења бубрега, јетре, ендокриног и гастроинтестиналног система и малигнух неоплазми. Испитаници су сврстани у три групе према узрасту: прву групу је чинило 19 деце узраста до десет година, другу 12 деце узраста 10-15 година, а трећу 20 испитаника старијих од 15 година. Лечење топираматом је почело дозом $0,5-1 \text{ mg/kg}$ дневно, а затим је дозни режим прилагођаван у складу с клиничким одговором у интервалима не мањим од недељу дана. Укупна дневна доза је подељена у две једнаке дневне дозе с размаком од 12 часова. Сви узорци крви су сакупљани ујутру, између 10 и 15 часова после вечерње дозе. Сви болесници су уредно прегледани на одељењу у одговарајућим интервалима, обично сваке две до четири недеље у првих неколико месеци, односно сваких месец дана до четири месеца након стабилизације при оптималној дози лека. Подаци о нежељеним дејствима лека добијени су путем неструктурираног интервјуа и кратког неуролошког прегледа у време контролне посете лекару. Учесталости напада су бележили сами болесници или чланови његових породица у посебно осмишљеном дневнику.

Код већине испитаника измерене концентрације су линеарно корелирале с примењеном дозом лека. Да би потврдили линеарност фармакокинетице топирамата, поређене су вредности концентрације при најмањим ($3,0 \pm 0,6 \text{ mg/kg}$) и највећим ($5,6 \pm 1,4 \text{ mg/kg}$) дневним вредностима код сваког од посматраних 35 болесника за два поменута нивоа дозирања. Израчуната количина лека која је нормализовала концентрације била је скоро истоветна како при малим, тако и при високим дозама лека ($0,79 \pm 0,45 \text{ } \mu\text{g/ml}$ према $0,77 \pm 0,36 \text{ } \mu\text{g/ml}$). Иако је интериндивидуална променљивост сваког од процењиваних фармакокинетичких параметара у свакој узрасној групи била значајна, постојао је јасан тренд откривања најмањих концентрација топирамата и највећих вредности односа хепатичног клиренса лека и слободне фракције истог лека у крви (CL/F) међу децом млађом од 10 година. У овој субпопулацији

били су статистички значајни како позитивна корелација између концентрације топирамата и узраста, тако и негативна корелација између CL/F и узраста. У поређењу с контролом код одраслих особа, код млађе деце су установљене значајно ниже дозе потребне за постизање нормализованих плазма-концентрација и значајно веће вредности CL/F . Код деце узраста 10-15 година вредности фармакокинетичких параметара биле су између оних добијених у друге две групе [23].

Утицај комедикације је процењиван путем конкомитантне примене других антиконвулзивних супстанци: валпроата (четири болесника), клобазама (четири болесника), ламотригина (два болесника) и габапентина (један болесник). Сваки од ових испитаника је повезан са болесником истог пола и узраста изабраним из групе на комедикацији лековима индукторима хепатичних ензима. Код испитаника који су примали индукторе забележене су мање вредности нормализоване концентрације топирамата у плазми ($0,67 \pm 0,29 \text{ } \mu\text{g/ml}$ према $1,90 \pm 1,57 \text{ } \mu\text{g/ml}$) и веће вредности CL/F ($83 \pm 49 \text{ ml/kg/h}$ према $44 \pm 45 \text{ ml/kg/h}$).

НАГОВЕШТАЈИ О УЛОЗИ ТОПИРАМАТА У БУДУЋНОСТИ

Истраживања понашања лека у људском организму увек су усмерена на оптимизацију начина примене лека и дозног режима ради постизања жељених концентрација у циљном ткиву, у близини рецептора. Разматрајући фармакокинетичке особине топирамата као антиепилептика широког спектра дејства, морамо признати да не постоје општеприхваћене вредности терапијског опсега концентрација. Расположиве информације о односу плазма-концентрација и клиничког одговора су такође оскудне. Пријављивани су широки опсеги концентрација удружени с успешном контролом напада. Често се запажа преплитање између нивоа откривеног код болесника који на њега не реагују и нивоа лека повезаног с токсичним нежељеним дејствима. Захваљујући природи епилепсије као обољења, остаје споран надзор антиконвулзивне терапије праћењем клиничког одговора болесника путем директног посматрања. Сходно томе, постоји горућа потреба за систематским добро дизајнираним истраживањима односа дозе и ефекта лека. У годинама које долазе и са искуствима на већем броју испитаника могу се очекивати алгоритми у лечењу рефрактерних епилепсија топираматом у дечјој и одраслој доби који су дубље утемељени на принципима „медицине засноване на доказима“.

ЛИТЕРАТУРА

- Langtry HD, Gillis JC, Davis R. Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs*. 1997; 54(5):752-73.
- Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fund Clin Pharmacol*. 2001; 15:405-17.
- Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Topiramate YP Study Group. Neurology*. 1999; 52(7):1338-44.
- Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Topiramate YTC Study Group. Neurology*. 1999; 52(7):1330-7.
- Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Topiramate YL Study Group. Neurology*. 1999; 52(9):1882-7.
- Djurić M. Lečenje Lenoks-Gastoovog sindroma. *Srp Arh Celok Lek*. 2005; 133(5-6):283-7.
- Ormrod D, McClellan K. Topiramate: a review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2001; 3:293-319.
- Cross J. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure*. 2002; 11:406.
- Sweetman S, editor. *Martindale: The complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press; 2005 [electronic version].
- Bahrami G, Mirzaei S, Mohammadi B, Kiani A. High performance liquid chromatographic determination of topiramate in human serum using UV detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005; 822(1-2):322-5.
- Shank RP, Vaught JL, Raffa R, Maryanoff BE. Investigation of the mechanism of topiramates anticonvulsant activity. *Epilepsia*. 1991; 32(Suppl 3):7-8.
- Easterling DE, Zakszewski T, Moyer MD, Margul BL, Marriott TB, Nayak RK. Plasma pharmacokinetics of topiramate, a new anticonvulsant in humans. *Epilepsia*. 1988; 29:662.
- Drug Information by RxList. Topamax Online, Description, Chemistry, Ingredients, Monographs. Available from: <http://www.rxlist.com/cgi/generic/ranit.htm>.
- Johannessen SI. Pharmacokinetics and interactions of topiramate. *Epilepsia*. 1997; 38(Suppl 1):S18-S23.
- Gidal BE, Lensmeyer GL. Therapeutic monitoring of topiramate: evaluation of the saturable distribution between erythrocytes and plasma of whole blood using an optimized high-pressure liquid chromatography method. *Ther Drug Monit*. 1999; 21(5):567-76.
- Reife RA, Pledger G, Doose D, Lim P, Ward C. Topiramate PK/PD analysis. *Epilepsia*. 1995; 36(Suppl 3):S152.
- Perruca E, Bialer M. The clinical pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. Focus on topiramate, zonisamide and tiagabine. *Clin Pharmacokinet*. 1996; 31:29-46.
- Reife RA. Topiramate. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D, editors. *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Blackwell Science; 1996. p.471-481.
- Penovich PE, Schroeder-Gustafson M, Gates JR, Moriarty GL. Clinical experience with topiramate: correlation of serum levels with efficacy and adverse events. *Epilepsia*. 1997; 38(Suppl 8):181.
- Mikaeloff Y, Rey E, Soufflet C, d'Athis P, Echenne B, Vallée L, et al. Topiramate pharmacokinetics in children with epilepsy aged from 6 months to 4 years. *Epilepsia*. 2004; 45(11):1448-52.
- Abou-Khalil BA. Topiramate in the long-term management of refractory epilepsy. *Topiramate YOL Study Group. Epilepsia*. 2000; 41(Suppl 1):S72-6.
- Doose DR, Walker SA, Gisclon LG, Nayak RK. Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug. *J Clin Pharmacol*. 1996; 36(10):884-91.
- Ferrari AR, Guerrini R, Gatti G, Alessandri MG, Bonanni P, Perucca E. Influence of dosage, age, and co-medication on plasma topiramate concentrations in children and adults with severe epilepsy and preliminary observations on correlations with clinical response. *Ther Drug Monit*. 2003; 25(6):700-8.

Current Clinical Evidence on Topiramate Pharmacokinetics

Mihajlo Jakovljević¹, Maj Jožef², Tomaž Vovk², Slobodan Janković¹, Iztok Grabnar²

¹School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

²Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

SUMMARY

Topiramate is biochemically classified as a fructopyranose sulphamate. Discovered as early as 1979, during middle 1980's it was approved in many countries for the treatment of epilepsies and migraine prevention. More recently, in the experimental stage, possible new indications have been disclosed: treatment of obesity, bipolar disorder, also cessation of smoking, neuropathic pain, cerebral pseudotumour, bulimia, periventricular leucomalacia in preterm infants and alcohol addiction. Most epileptologists consider it to be the first choice antiepileptic drug in severe pharmacoresistant epilepsies. A substantial corpus of evidence in paediatric population has been accumulated that confirms its efficiency in the treatment of generalised tonic-clonic seizures, Lenox-Gestaut syndrome, partial, absence and combined seizures. Having a unique monosaccharide chemical structure among other anticonvulsant drugs, characterizes it with special pharmacokinetic features. This substance exhibits a low interindividual variability in plasma levels and hence it features predictable pharmacokinetics. A

steady state plasma concentration of topiramate increases linearly with higher dosages. Serum protein binding is approximately 15%, and biologic half-life in healthy volunteers is considered to range from 20 to 30 hours. Mean expected distribution volume rates from 0.55-0.8 l/kg, and accordingly, the drug shows a low and saturable binding capacity toward erythrocytes. It has not been present at the market for a sufficiently long time that would enable us to speak about a significant accumulation of data on its metabolism based on post-registration 4th stage clinical trials. For this purpose, we have done a literature review in order to summarise so far reported experience on topiramate pharmacokinetics in patients and healthy adults. Deeper understanding of its pharmacokinetic profile could enable a better technological design of the produced drug and the choice of the adequate route of its administration, and accordingly a more rational treatment of severe epilepsies resistant to other drugs.

Keywords: topiramate; pharmacokinetics; plasma concentration; epilepsy