

# LAMOTRİGİN

M.Akif Topçuoğlu\*, Kaynak Selekler\*\*

Etki mekanizması karbamazepin ve fenitoin'e benzeyen lamotrigin, kimyasal olarak fenil-triazin bileşiğidir. Geçen yıl içerisinde ülkemizde de piyasaya çıkmış olup, halen epilepsi tedavisinde ekleme (add on therapy) veya tek başına ilk ilaç (monotherapy) olarak kullanılabilir. Anti-epileptik etki spektrumu geniştir. Epilepsi dışında da bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ya da kullanım potansiyeli içermektedir.

**ETKİ MEKANİZMASI:** Temel etkisi voltaj duyarlı Na<sup>+</sup> kanallarını bloke etmesidir. Böylece presnaptik nöron membranını stabilize etmekte ve özellikle glutamat olmak üzere eksitator nörotransmitter salınımını azaltmaktadır (22). Ancak aynı zamanda Na<sup>+</sup> bağımlı GABA salınımını da azaltır (22,39). Na<sup>+</sup> kanallarını yavaş inaktive durumda stabilize ettiğinden, normal nöron elektrofizyolojisi dokunmaksızın, selektif olarak devamlı ve epileptik fokusların karakteristiği olan yüksek frekanslı depolarizasyonları azaltmaktadır (23,40). Lamotrigin hayvan deneylerinde karbamazepin ve fenitoin'e benzer etki gösterir. Fokal epileptik aktivite eşliğini selektif olarak yükseltir ve epileptik deşarjın başlamasına olan etkisi yayılımına olan etkisine göre daha fazladır (54).

**ABSORBSİYON VE VÜCUTTA YAYILIMI:** Oral verildiğinde tama yakın ve yiyeceklerden etkilenmeksizin absorbe olarak %98'lik biyo-yararlanım sağlar. Oral alınımı takiben 1-3 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonu oluşturur. Gastrik re-siklus nedeniyle 4-6 saat sonra plazma seviyesi ikinci kez yükselir. Plazma proteinlerine %55 oranında bağlanır (33). Volüm distribüsyonu 1.2 L/kg olup, aynı aynı dokulardaki dağılımı henüz bilinmemekle birlikte beyin dokusunda serumdakine eşdeğer düzeyi olduğu tahmin edilmektedir (2).

**METABOLİZMASI:** N-2-glukronidasyon ile karaciğerde metabolize edilip, %80-90'ı idrarla atılır (11). Mikrozomal enzim indüksiyonu veya otoindüksiyon yapmaz. Valproik asit ile birlikte kullanıldığında yarı ömrü uzarken (48.3-59 saat), mikrozomal enzim indüksiyonu yapan ilaçlarla azalır (13.5-15 saat). Glukronidasyon kapasitesinin azaldığı ileri yaşlarda ve Gilbert hastalarında plazma klerensi düşer ve düzeyi yükselir. Böbrek yetmezliğinde lamotriginin farmakokinetiği genel olarak değişmez (36).

**ETKİN PLAZMA DÜZEYİ:** Lamotriginin plazma düzeyi ile etki ve yan etki profili korele değildir. Etkin plazma düzeyi kesin olarak belirlenmemiştir. Monoterapide ilk ilaç olarak kullanıldığı bazı çalışmalarda bu düzeyin 2-4 mg/L (4-16 mikro-mol/L) olabileceği ortaya konulmuştur (1,4). Bu gün için lamotrigin klinik kullanımında plazma ilaç düzeyi ile takip önerilmemektedir (2,21).

**EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE KULLANIMI: Dirençli fokal epilepsilerde tedaviye lamotrigin eklenmesinin etkinliğini araştıran çalışmalarda nöbet sayısında plaseboya göre %13-59'luk azalma saptanmıştır. Nöbet sayısı en az yarıya düşen hasta oranı ise %7-67 [3. haftada ortalama %30-40 (17,57)] arasındadır (6,16,28,29,42,46,50). Nöbetlerin tamamen kontrol edilebildiği hasta oranı ise ortalama %22.5'dir (17). Sonuçların geniş değişim marjı çalışmalardaki farklı prosedürlerin yansımalarıdır. Bu endikasyonda lamotrigin'in 500 mg/gün dozundaki etkinliği 300 mg/gün'den daha fazladır (28). Dirençli fokal epilepsi tipine göre lamotrigin'in etkinliğini araştıran çalışmaların bir kısmında basit ve kompleks parsiyel nöbetler ile sekonder jeneralize olanlarda eşdeğer etkinlik saptanmışken, bazı çalışmalarda ise sekonder jeneralize olanlarda daha iyi sonuç alındığı belirlenmiştir (42,46,50). Lamotrigin'in psikotropik etkisinin bu oran-**

**Tablo-1: Lamotrigin'in farmakolojik özellikleri (11,24,33,36)**

PARAMETRE	ORTALAMA ± STANDART SAPMA
Pik plazma konsantrasyonu (120 mg po)	1.6 ± 1.3 mg/L
Pik plazma konsantrasyonuna çıkış süresi	2.8 ± 1.3 saat
Oral biyoyararlanım	% 98 ± 5
Plazma proteinlerine bağlanma oranı	% 55
Fraksiyone üriner atılım	%70
Oral klerens	1.2 ± 0.1 L/saat
Plazma eliminasyon yarı ömrü	24 ± 6 (22.8-37.4) saat

\* Araştırma Gör. Dr.

\*\* Prof. Dr.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Ankara.

lardaki katkı payı bilinmemektedir (15). Lamotrigin ile kısa dönemde sağlanan bu yararlı etkinin daha uzun sürede devam edip etmediğini araştıran çalışmalarda yararlı et-



kisinin oranı hafif düşmekle (Ortalama %25'e iner) birlikte sürdüğü belirlenmiştir (41). Bu endikasyonda lamotrigin ile vigabatrin ile kombine edilerek güvenilir bir şekilde kullanılabilir (43).

**Yeni tanı almış hastalarda ilk ilaç olarak lamotriginin etkinliği**ni araştıran çalışmalarda difenil hidantoin (48) ve karbamazepin'e eşdeğer (4,57) etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Bu etkinlik fokal ve jeneralize tonik klonik nöbetler için benzer orandadır (4).

**Primer jeneralize epilepsiler üzerine olan etkinliği** hakkında elimizde daha az bilgi vardır. Tipik ve atipik absans (14,27) ve atonik nöbetler (55) ile juvenil myoklonik epilepside (51) denenmiştir. Kısa sürede (3 ay) yarıdan fazla nöbet azalması oranı tipik absans için %33, atipik absans'da %60, atonik nöbet'te %58 ve myoklonik nöbetlerde %30 olarak verilmiştir (15).

**Lennox-Gastaut Sendromu (LGS)**'nda yapılmış olan ön çalışmalarda lamotrigin ile kısa dönemde %55-91 hastada atonik nöbet sayısı yarıdan fazla azalmaktadır. Hastaların üçte birinde 2 yıl tam kontrolü sağlanmıştır (32,52). Ancak bu sonuçlar kısıtlı sayıda hastadan elde edildiğinden başka araştırmaların sonuçları ile desteklenmesi gerekmektedir (45,56). Bu hastalarda nöbet sıklığındaki azalmaya ek olarak zeka kapasitesi artımı ve psikomotor yararlı etkileri de söz konusudur (17).

**Tablo-2: Lamotrigin dozaj şeması (24)\***

TEDAVİYE EKLEME		Valproik asit alan hastalarda	Valproik asit almayanlarda
ERİŞKİNLERDE	1.-2. hafta	12.5 mg/gün veya 25 mg gün aşırı	50 mg/gün
	3.-4. hafta	25 mg/gün	100 mg/gün (2 dozda)
	İdame	50-100 mg/gün (2 dozda)	100-200 mg/gün (2 dozda)
ÇOCUKLARDA	1.-2. hafta	0.2 mg/kg/gün	2 mg/kg/gün
	3.-4. hafta	0.5 mg/kg/gün	5 mg/kg/gün
	İdame	1-5 mg/kg/gün	5-15 mg/kg/gün

MONOTERAPİ	ERİŞKİNLERDE	ÇOCUKLARDA
1.-2. hafta	25 mg/gün	0.5 mg/kg/gün
3.-4. hafta	50 mg/gün (2 dozda)	1 mg/kg/gün
İdame	50-100 mg/gün (2 dozda)	2-8 mg/kg/gün

\*: Nöbetler devam ediyorsa ve toksisite saptanmıyorsa belirtilenden yüksek dozlar denenebilir.

**Çocukluk çağı epilepsilerinde** lamotrigin'in etkinliği, nöbet tipine göre değişmekle birlikte, kısa dönemde (3 ay) yarıdan fazla nöbet sıklığı azalması ortalama %40 ve tam nöbet kontrolü %10 civarındadır (15). Atipik ve tipik absans, atonik, tonik ve LGS'deki jeneralize nöbetlerde en fazla etkinlik gösterir. Myoklonik ve kompleks parsiyel nöbetler açısından literatürde daha çelişkili sonuçlar elde edilmiştir ve sonuçlar genel olarak daha kötüdür (9,15).

## DİĞER KULLANIM ALANLARI:

Lamotrigin muhtemelen Na<sup>+</sup> bağımlı eksitatör aminoasit salınımını azaltmasından dolayı hayvan deneylerinde fokal kalıcı iskemi modellerinde yararlı bulunmuştur. Ancak bu etkiyi oluşturan doz, antiepileptik etkinin sağlandığı dozun 10 katıdır (47).

Mental retarde çocuklarda anti-otistik ve psikotropik etkisi vardır. Kavrama ve öğrenmeyi artırır. Post-iktal amnezi süresinde belirgin azalma yapmaktadır (53). Bipolar afektif bozuklukta kullanım potansiyeli olabilir.

ALS'de patogeneze glutamat eksitotoksitesisi suçlandığından gabapentin ve lamotrigin denenmiştir (8). ALS'li 67 hastada 100 mg/gün lamotrigin ile yapılan bir çalışmada yararsız bulunmuştur (12).

Hayvan deneylerinde parkinson hastalığı tedavisinde kullanılabileceğine ilişkin bulgular çelişkilidir (19,25). Ayrıca distoni yapıcı etkisi de tespit edilmiştir (39).

Trigemial nevraljide az sayıda hastada denemiş ancak çok iyi yanıt alınmıştır (7). Aynı şekilde diyabetik nevralji'de yararlı olabilir (30).

**KULLANIM ŞEKİLLERİ:** Lamotrigin özellikle deri ile ilgili yan etkilerini azaltmak amacıyla düşük dozda başlanmalı ve en kısa 4. hafta sonunda idame dozuna çıkılmalıdır. Kesilirken de 2 haftadan uzun sürede doz a-

zaltılıp, kesim yapılmalıdır. Dozaj tablo-2'de belirtilmiştir. Yaşlılarda dozun düşük olması gerektiği bilinmekle birlikte etkin miktar bilinmemektedir. Renal patolojisi olan hastalarda da düşük doz kullanılmalıdır. İlacın hepatik patolojisi olan hastalarda kullanılmaması tavsiye edilmektedir. 2 yaş altında ve 65 yaş üzerinde kullanımına ilişkin de yeterli bilgi henüz yoktur.

**YAN ETKİLERİ:** Lamotrigin genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır. 1920 hastanın yalnızca %7.8'i çeşitli ne-



**Tablo-3: Lamotriginin kesilmesine yol açan yan etkiler (38)**

İlaç kesimini gerektiren yan etki	%
Deri döküntüsü	2.8
Baş ağrısı	0.8
Ataksi	0.6
Diplopi	0.6
Bulantı	0.6
Görme bozukluğu	0.5
Asteni	0.5
Dizziness	0.5
Kusma	0.5
Diğer (Somnolens, depresyon, psikoz, nöbet artışı)	1.3
TOPLAM	%7.8

**Tablo-4: Lamotriginin sık görülen yan etkileri (37,38)**

Yan etki	%
Dizziness	50
Baş ağrısı	37
Diplopi	33
Ataksi	24
Görme bozukluğu	23
Bulantı	22
Somnolens	14
Deri döküntüsü	10
Dispepsi	10

denlerle (tablo-3) bu ilacı kullanamamışlardır (37,38). Bu oran monoterapi için %4-15 olup karbamazepin (%10-27) ve fenitoin (%10-19) düşüktür.

Lamotriginin başlıca yan etkileri Tablo-4'de özetlenmiştir. En sık görülen yan etkilerinden biri çeşitli derecelerdeki allerjik deri lezyonlardır. Hastaların yaklaşık %10'unda genellikle ilk 6 hafta içinde görülür. Döküntüler daha çok makülopapüler ve eritematöz olup ilaç kesimini takiben hızla düzelirler (34). Nadiren eritema multiforme ya da Stevens-Johnson tipi ciddi deri lezyonları gelişebilir (49). %0.3 hastada hastaneye yatışı gerektirecek kadar şiddetli olmaktadır. Bazı hastalarda deri döküntülerine ateş, nezle benzeri tablo, hastalık hali (malez), lenfadenopati ve myalji eşlik edebilir (15). Başlangıç dozu yüksek ise ve valproik asit ile birlikte kullanılıyorsa deri döküntüsü gelişme şansı artmaktadır.

Lamotriginin potansiyel kardiak aritmojenik etkisi vardır. Ancak epilepsi'de beklenmeyen ani ölümü (Sudden Unexplained Death in Epilepsy=SUDEP) artırmamaktadır. Lamotrigin alan 5747 hastada SUDEP 20 olup normal popülasyondaki orandan fazla değildir.

Lamotrigin melanine bağlanır. Uzun süreli kullanımında melaninden zengin dokulardaki birikimin neden olabileceği komplikasyonlar bilinmemektedir. Erken dönemde çoğu karbamazepin alan hastalarda olmak üzere genellikle geçici görme problemleri olur. Bu gün için rutin oftalmolojik takip gerekli görünmemektedir.

Bazı çok nadir yan etkileri ensefalopati (18,44), lökopeni (31), DIK (58) ve fulminan hepatittir (26).

Çocuklarda deri döküntüsü (%16.5), somnolens (%16.8), kusma (%12.3) ve nöbet eksazerbasyonu (%11.6) erişkinlerden daha fazladır (34).

Lamotrigin bağımlılık yapmaz (34).

Gebelerde kullanımının teratojenik etki yaptığına ilişkin kanıtlar yoktur. Ancak 1995 sonu itibarıyla sadece 53 civarında gebede kullanılmış olması dikkatli olmayı gerektirmektedir. Çünkü lamotriginin zayıf anti-folat etkisi fetal malformasyonlara neden olabileceği potansiyeli olduğunu işaret eder. Bu gün için gebelikte kullanım bakımından grup-C'dir (37,38). Süte ise %45 oranında geçmektedir. Emzirilen az sayıdaki bebekte de yan etki gelişimi bildirilmemiştir.

**LAMOTRİGİN ZEHİRLENMESİ:** Temporal lob epilepsisi olan hastalarda intihar riski artmaktadır. Bu nedenle anti-epileptik ilaçların güvenlik sınırı ayrı bir önem taşımaktadır. 3 gram'a kadar lamotrigin alan hastalarda hayatı tehdit eder yan tesirler çıkmamıştır. Doz fazlalığında mahmurluk, "dizziness", nistagmus, ataksi, arefleks, ağız kuruluğu ve hipokalemi oluşabilir. Tüm bu yan etkiler 24-48 saat içinde düzelmektedir.

**Diğer İlaçlarla Etkileşimi:** Lamotrigin diğer anti-epileptik ilaçların metabolizmasını etkilemez (59). Mikrozomal enzim induksiyonu yapan fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital gibi ilaçlar lamotrigin eliminasyonunu artırır ve plazma yarı ömrünü azaltır (36). Valproik asit ise lamotrigin metabolizmasını azaltarak, plazma yarı ömrünü 60 saate kadar çıkarır. Lamotrigin karbamazepinin 10-11 epoksit metabolitinin düzeyini artırır (35). Plazma klonazepam düzeyini ise düşürür (13). Glukronidasyon ile metabolize edilen tüm ilaçların lamotriginin düzeyini artırma olasılığı vardır. Parasetamol ise lamotrigin düzeyini azaltır ancak bunun klinik önemi yoktur (15). Lamotriginin warfarin ile etkileşmediği sınımlanmaktadır (59).

### SON SÖZ:

Konvansiyonel antiepileptikler ile epilepsi tipine göre değişmekle birlikte ortalama %65-80 hastada yeterli sonuç alınmaktadır. Lamotrigin yeni antiepileptik ilaçlardan gabapentin ve vigabatrinden daha geniş anti-epileptik etki spektrumuna sahiptir. Bu ona birden çok tip nöbeti olan hastalarda ya da sendromik sınıflama yapılamayanlarda kullanıma potansiyeli sağlamaktadır (34). Özellikle sekonder jeneralize olan dirençli fokal epilepsi tedavisinde erişkinlerde tedaviye eklenmesi yararlıdır. Primer jeneralize epilepsilerde de yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (3,20). Mental retardasyonlu ya da otistik,



birden çok çeşit nöbeti olan Lennox-Gastaut Sendromlu çocuklarda özellikle umut verici görünmektedir (5). Monoterapide etkinliği karbamazepin ve fenitoine eşdeğer olup tolerabilitesi daha yüksektir.

Bu gün için lamotrigin epilepsi tedavisinde iyi bir ikinci seçenek alternatifi olarak görülmektedir (10).

#### KAYNAKLAR:

- 1- Battino D, Buti D, Croci D et al. Lamotrigine in resistant childhood epilepsy. *Neuropediatrics*-1993; 24: 332-336
- 2- Beran RG, Sheenan K, Tilley MI. Routine use of lamotrigine, a new antiepileptic medication, and value of measuring its blood levels. *Clin Exp Neurol*-1994;31:61-67 (Abstract)
- 3- Britton JW, So EL. Selection antiepileptic drugs: A practical approach. *Mayo Clin Proc*-1996;71:778-786
- 4- Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet*-1995;345:476-479
- 5- Buchanan N. Lamotrigine: Clinical experience in 93 patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand*-1995;92:28-32
- 6- Burstein AH. Lamotrigine. *Pharmacotherapy*-1995;15:129-143
- 7- Cavanero S, Bonicalzi V, Ferroli P et al. Lamotrigine control of idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1995;59:646
- 8- Cory PR, Gidal Be. Potential use of gabapentine and lamotrigine. *Ann Pharmacother*-1995;29:1160-1161.
- 9- Devinsky O, Vazquez B, Luciano D. New antiepileptic drugs for children: Felbamate, gabapentine, lamotrigine, and vigabatrin. *J Child Neurol*-1994;9(suppl-1):33-45.
- 10- Dicher MA. Integrated use of old and new antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*-1995;8:95-102.
- 11- Dickins M, Sawyer DA, Morley TJ, Parsons DN. Lamotrigine: Chemistry and biotransformation. In *Antiepileptic Drugs-4th edition* by Levy RE, Mattson RH, Meldrum BS et al. Lippincott-Raven Healthcare-1995; pp: 871-875.
- 12- Eisen A, Stewart H, Schulzer M, Cameron D. Anti-glutamate therapy in amyotrophic lateral sclerosis: A trial using lamotrigine. *Can J Neurol Sci*-1993;20:297-301.
- 13- Eriksson AS, Hoppu K, Nergårdh A, Boreus L. Pharmacokinetic interactions between lamotrigine and other antiepileptic drugs in children with intractable epilepsy. *Epilepsia*-1996;37:769-773.
- 14- Ferrie CD, Robinson RO, Knott C et al. Lamotrigine as an add-on drug in typical absence seizures. *Acta Neurol Scand*-1995;91:200-202.
- 15- Fitton A, Goa KL. Lamotrigine: An update of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs*-1995; 50: 691-713
- 16- Gilman JT. Lamotrigine: An antiepileptic agent for the treatment of partial seizures. *Ann Pharmacother*-1995;29:144-151
- 17- Harden CL. New antiepileptic drugs. *Neurology*-1994; 44: 787-795.
- 18- Hennesy MJ, Wiles CM. Lamotrigine encephalopathy. *Lancet*-1996;347:974-975.
- 19- Jones-Humble SA, Morgan PF, Cooper BR. The novel anticonvulsant lamotrigine prevents dopamine depletion in C57 black mice in the MPTP animal model of Parkinson's disease. *Life Sci*-1994;54:242-252.
- 20- Kalviainen R, Keränen T, Riekkinen PJ Sr. Place of newer antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy. *Drugs*-1993;46:1009-1024.
- 21- Kilpatrick ES, Forrest G, Brodie MJ. Concentration-effect and concentration- toxicity relations with lamotrigine: A prospective study. *Epilepsia*-1996;37:534-538.
- 22- Leach MJ, Marden CM, Miller AA. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential anti-epileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia*-1986;27: 490-497.
- 23- Leach MJ, Lees G, Riddall DR. Lamotrigine: Mechanisms of action. In *Antiepileptic Drugs-4th edition* by Levy RE, Mattson RH, Meldrum BS et al. Lippincott-Raven Healthcare-1995; pp:861-869.
- 24- Leach JP, Brodie MJ. Lamotrigine: Clinical use. In *Antiepileptic Drugs-4th edition* by Levy RE, Mattson RH, Meldrum BS et al. Lippincott-Raven Healthcare-1995; pp: 889-895.
- 25- Loschmann PA, Eblen F, Wullner U et al. Lamotrigine has no antiparkinsonian activity in rat models of parkinson's disease. *Eur J Pharmacol*-1995;284:129-134.
- 26- Makin AJ, Fitt S, Williams R et al. Fulminant hepatic failure induced by lamotrigine. *BMJ*-1995;311:292.
- 27- Manonmani V, Wallace SJ. Epilepsy with myoclonic absences. *Arch Dis Child*-1994;70:288-290.
- 28- Matsuo F, Bergen D, Faught E. Placebo controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. *Neurology*-1993;43:2284-2291.
- 29- Messenheimer J, Ramsay RE, Wilmore LJ et al. Lamotrigine therapy for partial seizures: A multicenter, placebo controlled, double blind cross over trial. *Epilepsia*-1994; 35:1 13-121.
- 30- Nakamura-Craig M, Follenfant RL. Effect of lamotrigine in the acute and chronic hyperalgesia induced by PGE2 and in the chronic hyperalgesia in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Pain*-1995;63:33-37.
- 31- Nicholson RJ, Kelly KP, Grant IS. Leucopenia associated with lamotrigine. *BMJ*-1995; 310: 504.
- 32- Oller LFU, Oller-Daurella L. Lamotrigine in treatment of symptomatic generalised epilepsy, particularly Lennox-gastaut Syndrome. *Epilepsia*-1993;34(Suppl-2):66 (Abstract)
- 33- Parsons DN, Dickins M, Morley TJ. Lamotrigine: Absorption, distribution, and excretion. In *Antiepileptic Drugs-4th edition* by Levy RE, Mattson RH, Meldrum BS et al. Lippincott-Raven Healthcare-1995; pp: 877-881.
- 34- Pellock JM. The clinical efficacy of lamotrigine as an antiepileptic drug. *Neurology*-1994; 44 (Suppl-8): 29-85.
- 35- Pisani F, Xiao B, Fazio A et al. Single dose pharmacokinetics of carbamazepine-10,11-epoxide in patients on lamotrigine monotherapy. *Epilepsy Res*-1994;19:245-248 (Abstract)
- 36- Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*-1993;25: 433-443.
- 37- Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsia*-1994;35 (suppl-5):37-40.
- 38- Richens A. Lamotrigine: Toxicity. In *Antiepileptic Drugs-4th edition* by Levy RE, Mattson RH, Meldrum BS et al. Lippincott-Raven Healthcare-1995; pp: 897-902
- 39- Richter A, Loschmann PA, Loscher W. The novel antiepileptic drug, lamotrigine, exerts prodromal effects in a mutant hamster model of generalized dystonia. *Eur J Pharmacol*-1994; 264: 345-351.
- 40- Rogawski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs: Pharmacological mechanism and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev*-1990;42:223-286.
- 41- Sander JWAS, Trevisol-Bittencourt PC, Hart YM et al. The efficacy and long term tolerability of lamotrigine in treatment of severe epilepsy. *Epilep Res*-1990;7:226-229 (Abstract)
- 42- Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJE et al. Double-blind, placebo-controlled, cross over study of lamotrigine in treatment resistant partial epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1993;56:448-453.

- 43- Schapel CJ, Black AB, Lam EL et al. Combination vigabatrin and lamotrigine therapy for intractable epilepsy. *Seizure*-1996;5:51-56.
- 44- Schaub JE, Williamson PJ, Barnes EW et al. Multisystem adverse reaction to lamotrigine. *Lancet*-1994;344:481.
- 45- Schields WD. Investigational antiepileptic drugs for the treatment of childhood seizure disorders:A review of efficacy and safety. *Epilepsia*-1994;35 (suppl-2):24-29.
- 46- Smith D, Baker G, Davies G. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*-1993;34: 312-322.
- 47- Smith SE, Meldrum BS. Cerebroprotective effects of lamotrigine after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*-1995;26:117-122
- 48- Steiner TJ, Silveria C, Yuen AWC et al. Comparison of lamotrigine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*-1994;35 (suppl-8); 61 (Abstract)
- 49- Sterker M, Berrouschot J, Schneider D. Fatal course of toxic epidermal necrolysis under treatment with lamotrigine. *Int J Clin Pharmacol Ther*-1995;33:595-597.
- 50- Stolarek I, Blacklaw J, Forrest G et al. Vigabatrin and lamotrigine in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1994;57:921-924.
- 51- Timmings PL, Richens A. Efficacy of lamotrigine as monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy: Pilot study results. *Epilepsia*-1993;34 (suppl-2):160 (Abstract)
- 52- Timmings PL, Richens A. Lamotrigine as add-on drug in the management of Lennox-Gastaut Syndrome. *Eur Neurol*-1992;32:305-307.
- 53- Uvebrant P, Bauziene R. Intractable epilepsy in children. The efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropediatrics*-1994;25:284-289
- 54- Waldmeier PC, Baumann PA, Wicki P et al. Similar potency of carbamazepine, oxcarbazepine, and lamotrigine in inhibiting the release of glutamate and other neurotransmitter. *Neurology*-1995;45:1907-1913.
- 55- Wallace SJ. Lamotrigine: Useful therapy for atonic seizures. *Neuropediatrics*-1993;24:172 (Abstract)
- 56- Wallace SJ. Management issues in severe childhood epilepsies. *Seizure*-1995;4:215-220.
- 57- Yuen AWC. Lamotrigine:A review of anti-epileptic efficacy. *Epilepsia*-1994;35(suppl-5): 33-36.
- 58- Yuen AWC, Bihari DJ. Multiorgan failure and disseminated intravascular coagulation in severe convulsive seizures. *Lancet*-1992;340:618.
- 59- Yuen AWC. Lamotrigine: Interactions with other drugs. In *Antiepileptic Drugs-4th edition* by Levy RE, Mattson RH, Meldrum BS et al. Lippincott-Raven Healthcare-1995; pp: 883-887.