



Eliminační poločas není jen farmakologický profil

MUDr. Ondřej Strýček, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Jitka Kočvarová¹

¹Centrum pro epilepsie Brno, I. neurologická klinika FN u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

²Středoevropský technologický institut – CEITEC, Brno

Při výběru optimálního léčiva se zaměřujeme na několik klíčových charakteristik léku. Farmakokinetický profil je většinou při tomto výběru tím méně podstatným faktorem. Cílem následujícího sdělení je srozumitelně vysvětlit, proč bychom měli věnovat pozornost eliminačnímu poločasu jako důležitému farmakokinetickému údaji. Dále chceme poukázat, jakou roli hraje u protizáchvatových léčivých přípravků, u kterých je stabilita plazmatických hladin léku klíčová.

Klíčová slova: eliminační poločas, protizáchvatové léčivé přípravky, epilepsie.

Elimination half-life is not just a pharmacological profile

When choosing the optimal drug, we focus on several key characteristics of the drug. The drug pharmacokinetic profile is usually a less significant factor in this choice. The aim of the following article is to clearly explain why we should pay particular attention to the elimination half-life as an important pharmacokinetic parameter. We also want to point out its role in anti-seizure medication, for which the stability of plasma drug levels is essential.

Key words: elimination half-life, anti-seizure medication, epilepsy.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Ondřej Strýček, Ph.D., ondrej.strycek@fnusa.cz
Centrum pro epilepsie Brno, I. neurologická klinika FN u sv. Anny a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
Pekařská 53, 656 91 Brno

Převzato z: Neurol. praxi. 2022; 23(3): 227–230
Článek přijat redakcí: 10. 4. 2022
Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2022



Protizáchvatové léčivé přípravky (anti-seizure medication – ASM) se používají v léčbě epilepsie. Jejich počet neustále narůstá a můžeme tak vybírat z celé plejády možností. Jelikož je až u poloviny pacientů dosaženo bezzáchvatovosti při užívání prvního zvoleného léku, měli bychom vždy právě iniciální lék vybírat velmi pečlivě (Kwan et Brodie, 2000). Bude totiž pravděpodobně lékem, který bude velká část pacientů užívat velmi dlouho (možná až do konce života). Při výběru optimálního ASM je třeba se zaměřit především na typ epilepsie (záchvatů), charakteristiky pacienta (věk, pohlaví, komorbidity a již užívaná léčiva) a poté na možné nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou typickou farmakodynamickou vlastností. Farmakodynamika se zabývá účinkem léků na organismus. Nicméně existuje i velmi důležitá farmakokinetika, která nás informuje o osudu léčiva v organismu (zjednodušeně – co udělá organismus s lékem). Farmakokinetické údaje by neměly být při výběru léčiva opomenuty. Se znalostí farmakokinetiky jsme schopni predikovat koncentraci léku v krvi v závislosti na dávce, intervalu mezi dávkami a na formě (perorálním či intravenózním) podání.

Farmakokinetických údajů, kterých k tomu využíváme, je hned několik. Zvláštní význam má pro lékaře eliminační poločas, neboli biologický poločas eliminace, označovaný symbolem $t_{1/2}$. Pokud bychom si měli u ASM pamatovat jeden farmakokinetický parametr, měl by to být, alespoň orientačně, právě $t_{1/2}$. Eliminační poločas je podle definice čas, za který klesne koncentrace látky na polovinu (v tzv. lineární kinetice a po jedné dávce). Znalost eliminačního poločasu nám dává na počátku léčby představu o tom, za jak dlouho dosáhneme rovnovážného stavu (steady state). To znamená setrvalé hladiny léku, jehož koncentrace v plazmě již výrazněji nestoupá ani neklesá, ale osciluje kolem určité hodnoty (cílem je hodnota

terapeutická). V tomto období lze teprve zhodnotit léčebný efekt léčiva. Hned v úvodu je třeba zdůraznit, že terapeutická dávka ASM se u daného pacienta neřídí naměřenou koncentrací léčiva v plazmě, ale jeho klinickou účinností. Každý pacient má tak své individuální terapeutické rozmezí, které se může od arbitrárního lišit. Zásadní je vždy dosažení kompenzace epilepsie a nikoliv dosažení určité koncentrace v plazmě. Typicky to platí především pro „novější“ ASM (např. i levetiracetam – LEV, lamotrigin – LTG, zonisamid – ZNS aj.), u kterých je výrazná variabilita mezi klinickým efektem a plazmatickou koncentrací (Aícua-Rapún et al., 2020). Malá korelace mezi klinickou účinností a hladinou v plazmě je i u některých starších ASM, třeba u valproátu (VPA). U něj je zásadní monitorace z hlediska možné toxicity. U některých ASM (např. perampanel – PER) není ani terapeutické rozmezí validně stanovitelné, a proto není jejich monitorování ani doporučeno (až na specifické případy jako třeba ověření užívání léčiv apod.) (Steinhoff et al., 2019). U jiných ASM (např. u fenytoinu – PHT) naopak ale klinická účinnost dobře koreluje s všeobecně stanoveným terapeutickým rozmezím. Za terapeutický (či toxický) efekt je vždy odpovědná volná frakce léku v plazmě (tj. nenavázaná na bílkoviny). Proto bychom měli monitorovat právě tuto. Pokud máme k dispozici jen celkovou koncentraci, je nutné volnou frakci vypočítat z celkové hladiny léku a hladiny albuminu. Následující příklady se týkají léčiv s tzv. lineární kinetikou (neboli s kinetikou prvního řádu). Při ní je rychlost eliminace léčiva úměrně závislá na jeho dávce a tedy koncentraci v plazmě (při narůstající koncentraci léčiva roste úměrně rychlost jeho eliminace a naopak). Tato lineární kinetika se týká většiny léků a tedy i většiny ASM, kromě PHT a částečně i VPA, karbamazepinu (CBZ) a gabapentinu. Ty podléhají nelineární farmakokinetice (kinetice nultého řádu), při níž je rychlost eliminace konstantní a nezávislá na koncentraci léku



v plazmě. Dosažení rovnovážného stavu u léku s lineární kinetikou lze odvodit z $t_{1/2}$. Zjednodušeně k němu dochází zhruba za dobu jeho 5násobku, tzn. v čase $5 \times t_{1/2}$ (přesněji v tomto čase dosáhneme 97% hladiny stavu rovnovážného, což pro účely zjednodušení považujeme za náš cíl).

Například pokud začneme léčbu ASM s $t_{1/2}$ 8 hodin, bude rovnovážného stavu při dané dávce léku (optimální koncentrace) dosaženo za asi 2 dny (40 hodin). Pokud si ale vybereme lék s $t_{1/2}$ 100 hodin, bude této optimální koncentrace dosaženo až téměř za 3 týdny (500 hodin).

Modelový příklad nárůstu koncentrace a fluktuace hladin léku s krátkým a dlouhým $t_{1/2}$ je zobrazen na obrázku 1. V případě nutnosti rychlejšího dosažení optimálních léčebných hladin (např. u pacienta s vysokým počtem záchvatů, u něhož je cílem rychlá kompenzace) bychom proto neměli používat léčiva s dlouhým $t_{1/2}$. Analogie platí pro eliminaci léčiva. Za dobu $t_{1/2}$ sice poklesne hladina léčiva na polovinu, ale téměř plného vyloučení (v tomto případě přesně z 97 %) dosáhneme v čase rovném 5násobku $t_{1/2}$. ASM s krátkým $t_{1/2}$ se bude vylučovat nepoměrně kratší dobu než to s dlouhým, jehož kompletní vyloučení může trvat i týdny. To ale přináší nesporné výhody právě v léčbě epilepsie. Eliminační poločasy jednotlivých ASM jsou uvedeny v Tab. 1.

První výhodou dlouhého $t_{1/2}$ je dávkování léčiv. Léčiva s dlouhým $t_{1/2}$ se podávají jednou denně, léčiva s krátkým naopak vícekrát denně. To přináší komfort pro pacienta a zvyšuje se tím i jeho compliance s léčbou (Claxton et al., 2001). Proto se mnohé léky s původně krátkým poločasem pomocí farmaceutických výrobních postupů připravují ve formách s prodlouženým účinkem (extended release – ER). V této souvislosti je nutné upozornit na dvě skutečnosti. Úpravou léku na formu ER se mění především jeho absorpce, ale nemění se významně jeho $t_{1/2}$. Jinými slovy tento

Tab. 1. Eliminační poločasy jednotlivých protizáchvatových léčivých přípravků

ASM	$t_{1/2}$	ASM s krátkým $t_{1/2}$
brivaracetam	7–8	
gabapentin	5–9	
lakosamid	13	
levetiracetam	6–8	
pregabalin	5–7	
primidon	7–22	
rufinamid	8–12	
stiripentol	4,5–13	
tiagabin	7–9	
valproát	12–16	
vigabatrin	5–8	
eslikarbazepin	20–24	ASM s dlouhým $t_{1/2}$
etosukcimid	40–60	
fenobarbital	70–140	
fenytoin	30–100	
karbamazepin	10–56*	
klobazam	30–48	
klonazepam	17–56	
lamotrigin	15–35	
perampanel	66–110	
topiramát	20–30	

Tab. 1. Eliminační poločasy jednotlivých protizáchvatových léčivých přípravků – pokračování

zonisamid	50–70	ASM s dlouhým $t_{1/2}$
-----------	-------	-------------------------

Vybrané protizáchvatové léčivé přípravky rozdělené podle eliminačního poločasu na s krátkým (průměrně do 20 hodin) a dlouhým (průměrně nad 20 hodin). V rámci těchto dvou skupin jsou léky seřazeny abecedně. Zpracováno podle Patsalos a St. Louis (2018) a Gidal et al. (2021).

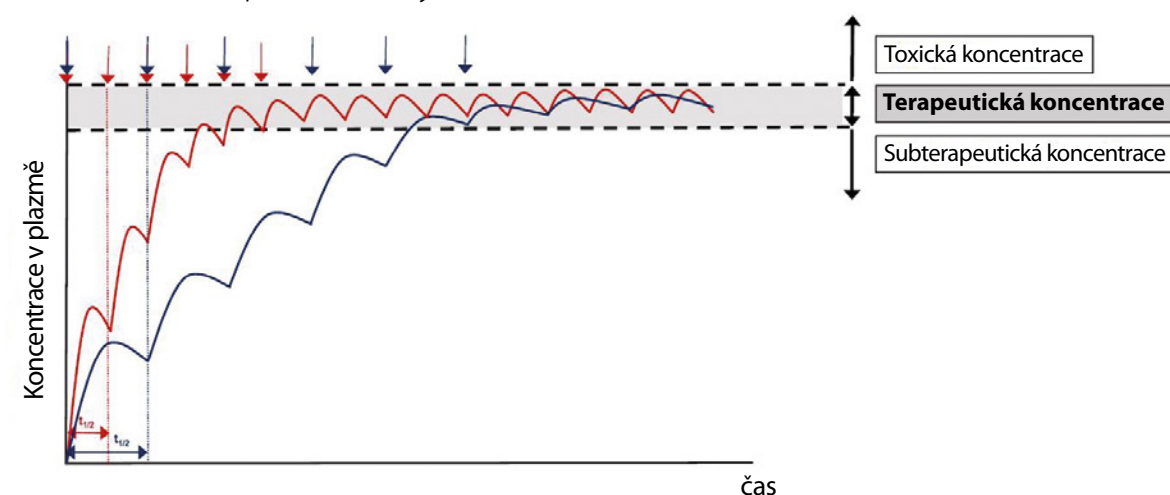
$t_{1/2}$ – eliminační poločas, ASM – anti-seizure medication – protizáchvatové léčivé přípravky,

*eliminační poločas léku klesá při opakovaném užívání.

lék se především pomalu a postupně vstřebává, což prodlužuje jeho nástup účinku. Jeho eliminace z těla, po tom co je vstřebán a roz distribuován, zůstává stejně rychlá. Dále je logické, že tyto lékové formy nelze drtit ani pūlit, protože by tak svůj prodloužený účinek ztratily. Ještě je třeba zmínit, že nejčastěji se pod pojmem eliminační poločas udává tzv. terminální eliminační poločas (ten se udává v souhrnu údajů o přípravku). Může však být zavádějící u léků s komplexnější absorpcí a distribucí v těle (typicky léky ER nebo topiramát – TPM). U nich je třeba brát v potaz především tzv. efektivní eliminační poločas, který se od terminálního může lišit.

Ne vždy koreluje $t_{1/2}$ s nutným počtem dávek. Například u LEV $t_{1/2} = 8$ hodin bychom předpokládali nutnost podávat jej více 3× denně. Není tomu tak, díky vlastnostem LEV, jehož délka účinnosti převyšuje eliminační

Obr. 1. Model plazmatických koncentrací léčiv



Model plazmatických koncentrací léčiv léku s krátkým a dlouhým eliminačním poločasem. Červeně je znázorněn lék s krátkým a modře lék s dlouhým (dvojnásobným) eliminačním poločasem. Svislé šipky nad obrázkem označují prvních šest dávek léku, které tak ohraničují 5násobek eliminačního poločasu léku, kdy je dosaženo rovnovážného stavu. Patrný je rozdíl mezi rychlostí dosažení rovnovážného stavu a dále mezi fluktuacemi hladin jednotlivých léků. $t_{1/2}$ – eliminační poločas. Zpracováno volně podle Southwood et al., 2018.

poločas, a proto jej můžeme podávat 2× denně (Patsalos, 2000). Naopak třeba TPM má sice poměrně dlouhý terminální $t_{1/2}$ (nad 20 hodin), ale je podáván rozděleně ve dvou dávkách. Při podávání jednou denně totiž významně kolísají jeho hladiny. Stejně to platí pro PHT či pro benzodiazepiny s dlouhým $t_{1/2}$ (např. klobazam). U těchto je rozdělení do dílčích dávek nutné právě kvůli minimalizaci fluktuací koncentrace a z toho plynoucích výrazných nežádoucích účinků. Etosukcimid (ETX) má taktéž dlouhý poločas a jeho koncentrace při podávání jednou denně proto nekolísají. Podáván je však rozděleně do dvou či tří dávek pro minimalizaci nežádoucích gastrointestinálních účinků (Dooley et al., 1990). Překvapivě jsou ale neracionálně některé léky s velmi dlouhým $t_{1/2}$ (např. ZNS) často předepisovány rozděleně do dvou dávek např. z obavy před možnými ne-



žádoucími účinky. Díky dlouhému $t_{1/2}$ a malým fluktuacím hladin je však lze bezpečně užívat jednou denně. Vzhledem k poměrně dlouhému $t_{1/2}$ lze podávat jednou denně i např. LTG, ale u něj je vyšší pravděpodobnost nežádoucích fluktuací hladin než např. u zmíněného ZNS. Vhodné je, aby frekvence podávání léčiv během dne byla individualizovaná. Ne vždy je třeba dodržovat rigidní dávkovací schéma (například po 12 hodinách přesně), ale může být výhodnější některou z dávek posunout časově dopředu či dozadu (například podle spánkového režimu pacienta či nejčastější doby výskytu záchvatů).

Druhá výhoda léčiv s dlouhým $t_{1/2}$ se týká event. vynechání dávky léku. Pokud pacient vynechá (např. zapomene užít) jednu dávku léku s dlouhým $t_{1/2}$, jeho plazmatická koncentrace klesne minimálně a klinický dopad bude zanedbatelný. U některých léků s velmi dlouhým $t_{1/2}$ (např. PER) je dokonce v případě opomenutí dávky (a uplynutí určité doby od času obvyklého užití) doporučeno pokračovat až v dávce následný den a neužívat lék hned, jak je to možné. Pokud ale vynecháme dávku léčiva s krátkým $t_{1/2}$ (např. 8 h), může klesnout jeho plazmatická koncentrace do té míry, že se projeví průlomovým záchvatem. U těchto léků platí, že pokud pacient lék zapomene užít, má to udělat hned, jak si na vynechanou dávku vzpomene.

Analogie platí v případě příliš vysoké koncentrace léku, kdy chceme odhadnout, na jak dlouho je třeba dávku vynechat, aby hladina léku klesla do optimálních hodnot. V případě s dlouhým $t_{1/2}$ to může být velmi dlouhá doba. Vše lze jednoduchým (logaritmickým) vzorcem spočítat, ale pro představu stačí následující příklady.

Pokud je u užívaného léku s $t_{1/2} = 100$ hodin (např. PER) jeho koncentrace v plazmě překročena 1,5násobně, můžeme čekat 57 hodin, než

klesne hladina na optimální úroveň, a teprve poté zahájit opětovné podávání. V případě léku s $t_{1/2} = 8$ hodin (např. LEV) to bude ale jen zhruba 4,5 hodiny.

Zásadní znalostí je, které faktory mohou $t_{1/2}$ ovlivnit. Jedná se především o jaterní a ledvinový metabolismus (podle toho jakou hlavní cestou je daný lék eliminován), případně s tím ještě související celkový tělesný obsah vody nebo obsah sérových bílkovin. Z klinicky relevantních situací se s takovými změnami setkáváme při různých chorobách, abnormálním výživovém stavu, v těhotenství, ve stáří a při užívání určitých jiných léků. Zvláštní pozornost by měl lékař věnovat právě lékovým interakcím. Některé interakce jsou lékařům velmi dobře známy. Pokud však interakce neznáme, je lepší kombinovat léky, které se vzájemně neovlivňují. Ne vždy je to ale možné. V případě, že potřebujeme kombinovat léky, z nichž jeden zkracuje $t_{1/2}$ druhého (například karbamazepin zkracuje $t_{1/2}$ celé řady ASM), můžeme situaci vyřešit zvýšením dávky (či přidáním další dávky) a při titraci můžeme postupovat rychleji. Analogicky pokud jeden lék prodlužuje $t_{1/2}$ druhého, je dávku třeba snížit, titrovat pomaleji a lék je možné podávat v menším počtu denní dávek. Například VPA prodlužuje $t_{1/2}$ LTG (z původních průměrných 24 hodin až na 60 hodin), proto se při titraci LTG jako přídatného léku k terapii VPA používá pomalejší titrační schéma a LTG je doporučeno podávat jen v jedné denní dávce (Thompson et al., 2008). Při výběru optimálního léčiva se z hlediska eliminačního poločasu nabízí otázka, zda je obecně výhodnější používat v léčbě léky s delším či kratším poločasem. Na to může být celá řada odpovědí v závislosti na úhlu pohledu. Pokud vezmeme v úvahu možnost dekompenzace onemocnění, budou optimální léky s dlouhým $t_{1/2}$ (nad 20 hodin). Riziko akutní hospitalizace z důvodu epilepsie (či jiného než epilepsie, jako např. traumata) je



u pacientů užívající ASM s dlouhým $t_{1/2}$ významně nižší než u pacientů užívajících ASM s krátkým $t_{1/2}$, jak ukazuje retrospektivní analýza zahrnující 4 984 pacientů (Cramer et al., 2019). Léky s dlouhým $t_{1/2}$ a tedy dávkováním 1x denně tak vedou u pacientů k lepší adherenci, nižší fluktuaci hladin, nižšímu výskytu průlomových záchvatů, větší kapacitě „odpustit“ pacientovi vynechanou dávku, nižšímu počtu hospitalizací a lepší kvalitě života (Gidal et al., 2021). Názorně tyto výhody ilustruje další recentní studie, zabývající se pacienty s nedostatečně kompenzovanou epilepsií, která je dána nízkou adherencí k léčbě. U těchto nemocných se kompenzace epilepsie zlepšila, když přešli z preparátu užívaného vícekrát denně na lék užívaný pouze jedenkrát denně (Kim et al., 2021). Mezi moderní ASM s dlouhým poločasem podávané standardně jednou denně řadíme především PER, eslikarbazepin (ESL) a ER formy některých ASM. Dále lze jednou denně efektivně podávat i ZNS a LTG. Jak již bylo zmíněno, TPM, PHT a ETX mají sice také dlouhý poločas, ale podáváme je rozděleně ve dvou denních dávkách. Velmi dlouhý poločas má i fenobarbital (PB), nicméně jej v léčbě využíváme výjimečně. Při výběru ASM je však třeba vždy dodržovat indikační kritéria (např. PER je schválen jen jako přídatná léčba). Léky s dlouhým $t_{1/2}$ mají i své nevýhody. Jedná se především o delší trvání titrace (a dobu dosažení rovnovážné plazmatické hladiny), a proto se nehodí k řešení urgentních situací. Ve všech ostatních případech však nabízí proti ASM s krátkým poločasem klinicky relevantní výhody.

Na závěr uvádíme názornou kazuistiku

Jedná se o 63letou ženu s farmakorezistentní epilepsií spánkového laloku vpravo od 6 let věku. Trpěla frekventními fokálními záchvaty s poruchou vědomí (focal onset impaired awareness seizures – FIAS) v počtu 10/měsíc

a fokálními záchvaty přecházejícími do bilaterálních tonicko-klonických (focal to bilateral tonic-clonic seizures – FBTCs) v počtu 2/měsíc. V záchvatech se často poranila (fraktury, popáleniny). Léčena byla LEV (3 000 mg/den) a ESL (400 mg/den – vyšší dávky netolerovala). V předchozím období vyzkoušela celou řadu antiepileptik (CBZ, LTG, PHT, PB, klonazepam, lakosamid). Pro vysokou frekvenci záchvatů byl do terapie zaveden PER, postupně titrovaný do 8 mg/den. FBTCs vymizely zcela a frekvence FIAS klesla o 80 %. Po došetření byla pacientka zhodnocena jako vhodná kandidátka chirurgické léčby epilepsie a podstoupila anteromediální temporální resekci vpravo. Histologicky se jednalo o hipokampální sklerózu typ I (dle klasifikace ILAE 2013). Medikace byla ponechána beze změn. Pooperačně byla 8 měsíců bez záchvatů. Následně se u pacientky objevily tři FBTCs během jedné noci. Zpětně bylo zjištěno, že si pacientka cíleně vysadila PER, aniž by se poradila s ošetřujícím lékařem. Chtěla vyzkoušet, zda by bylo možné lék vysadit, když už je 8 měsíců bez záchvatů. Záchvaty se u ní objevily 72–80 hodin po vysazení PER. Po znovuzavedení PER do léčby je pacientka plně kompenzována (nyní 4,5 let od operace). Pokračuje v léčbě kombinací LEV (3 000 mg/den) a PER (8 mg/den), ESL byl následně vysazen. Při noncompliance pacientky došlo, díky dlouhému eliminačnímu poločasu, k recidivě záchvatů po více než 72 hodinách po vysazení léku. Tento případ prakticky ilustruje, jak dlouho po vysazení přetrvává léčivo s dlouhým $t_{1/2}$ v terapeutických hladinách. Takto může zabránit recidivě záchvatů při náhodném (neúmyslném) vynechání i několika dávek léku za sebou.

Z klinického hlediska je eliminační poločas velmi důležitý údaj, který by měl být brán v potaz při volbě léku. Léčiva s dlouhým poločasem nabízejí velmi důležitou stabilitu plazmatických hladin. U těchto léků trvá delší do-



bu, než je této stability dosaženo. Proto se nehodí pro situace vyžadující rychlou titraci léčiva. Nicméně dlouhý poločas a stabilita plazmatických hladin přináší celou řadu výhod. Především umožňuje podávání léku v jedné denní dávce a vede tak u pacientů k lepší adherenci a nižší pravděpodobnosti průlomového záchvatu, při vynechání dávky. Proto mohou být léky s velmi dlouhým eliminačním poločasem optimálními ASM, nejenom

u pacientů s problematičtější adherencí k léčbě. Při rozhodování o léčbě bychom tedy měli zařadit i úvahu, zda bude pro pacienta přínosnější rychlá titrace a nástup účinku ASM s krátkým poločasem, anebo pro něj bude výhodné „počkat“ si na stabilní hladinu ASM s dlouhým poločasem s benefitem vyšší stability koncentrace a nižšího rizika průlomových záchvatů.

LITERATURA

1. Aícua-Rapún I, André P, Rossetti AO, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment. *Ann Neurol.* 2020;87(1):22-29. doi: 10.1002/ana.25641.
2. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296-310. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0.
3. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav.* 2002;3(4):338-342. doi: 10.1016/s1525-5050(02)00037-9.
4. Dooley JM, Camfield PR, Camfield CS, et al. Once-daily ethosuximide in the treatment of absence epilepsy. *Pediatr Neurol.* 1990;6(1):38-9. doi: 10.1016/0887-8994(90)90076-d.
5. Gidal BE, Ferry J, Reyderman L, et al. Use of extended-release and immediate-release anti-seizure medications with a long half-life to improve adherence in epilepsy: a guide for clinicians. *Epilepsy Behav.* 2021;120:107993. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107993
6. Kim SH, Lee H, Kim DW. Switching antiepileptic drugs to once-daily dosing regimens in epilepsy patients. *Acta Neurol Scand.* 2021 Jan;143(1):51-55. doi: 10.1111/ane.13333.
7. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342(5):314-9. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
8. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 2000;85(2):77-85. doi: 10.1016/s0163-7258(99)00052-2.
9. Patsalos PN, St Louis EK. *The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs – third Edition.* Cambridge University Press. 2018;19-249. doi: 10.1017/9781108669399.
10. Southwood RL, Fleming VH, Huckaby G. *Concepts in clinical pharmacokinetics.* 7th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 53-56 s. ISBN 9781585285914
11. Steinhoff BJ, Hübers E, Kurth C, et al. Plasma concentration and clinical effects of perampanel-The Kork experience. *Seizure.* 2019;67:18-22. doi: 10.1016/j.seizure.2019.02.022.
12. Thompson DJ, Ali I, Oliver-Willwong, et al. Steady-state pharmacokinetics of lamotrigine when converting from a twice-daily immediate-release to a once-daily extended-release formulation in subjects with epilepsy (The COMPASS Study). *Epilepsia.* 2008;49(3):410-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01274.x.