

**ARK™ Gabapentin Assay**

Il est impératif de lire attentivement la présente notice ARK Diagnostics, Inc. relative au produit ARK Gabapentin Assay avant toute utilisation. Les instructions de cette notice doivent être suivies scrupuleusement. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie en cas de non-respect de ces instructions.

Tout incident grave lié à l'utilisation de ce dispositif doit être signalé au fabricant et à l'autorité compétente, le cas échéant. Un résumé des données de sécurité et de performance est disponible via Eudamed (base de données européenne sur les dispositifs médicaux), réf. : US-MF-000023925.

**Service clientèle**

**ARK Diagnostics, Inc.**

48089 Fremont Blvd

Fremont, CA 94538 États-Unis

Tél. : 1-877-869-2320

Fax : 1-510-270-6298

customersupport@ark-tdm.com

www.ark-tdm.com


**2797**





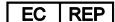





EC REP

 Emergo Europe  
 Westervoortsedijk 60  
 6827 AT Arnhem  
 Pays-Bas

CH REP

 MedEnvoy Switzerland  
 Gotthardstrasse 28  
 6302 Zoug  
 Suisse

**Légende des symboles utilisés**

	Code de lot	 JJ/MM/A AAA	Utiliser avant le/Date d'expiration
	Référence catalogue		Fabricant
	Représentant autorisé	 <b>2797</b>	Marquage CE avec numéro de l'organisme notifié
	Dispositif médical de diagnostic in vitro		Limite de température
	Consulter les instructions d'utilisation		Réactif 1/Réactif 2
<b>Rx Only</b>	Pour utilisation sur prescription uniquement		

## 1 Dénomination

**ARK™ Gabapentin Assay**

## 2 Utilisation prévue

ARK Gabapentin Assay est un essai immunologique enzymatique homogène destiné à la détermination quantitative de gabapentine dans le sérum ou le plasma humain sur les analyseurs de biochimie clinique automatisés. Les concentrations de gabapentine peuvent être utilisées dans la prise en charge des patients traités à la gabapentine.

## 3 Résumé et explication du test

La gabapentine [Neurontin®, acide 1-(aminométhyl)-cyclohexaneacétique] est indiquée comme traitement d'appoint dans le traitement des crises partielles avec et sans généralisation secondaire chez les patients âgés de plus de 12 ans atteints d'épilepsie et comme traitement d'appoint dans le traitement des crises partielles chez les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 ans. La gabapentine est également indiquée pour le traitement de névralgies post-herpétiques chez l'adulte. <sup>1</sup>

## 4 Principes de la procédure

ARK Gabapentin Assay est un essai immunologique homogène basé sur la concurrence entre le médicament dans l'échantillon et la gabapentine marquée à l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) pour la liaison au réactif anticorps. À mesure que ce dernier lie l'anticorps, l'activité enzymatique diminue. En présence de médicament dans l'échantillon, l'activité enzymatique augmente et est directement proportionnelle à la concentration médicamenteuse. L'enzyme active convertit la coenzyme nicotamide-adénine-dinucléotide (NAD) en NADH qui est mesurée par spectrophotométrie en tant que taux de variation d'absorption. Le sérum endogène G6PDH n'interfère pas avec les résultats car la coenzyme NAD réagit uniquement avec l'enzyme bactérienne utilisée dans le test.

## 5 Réactifs

RÉF.	Description du produit	Quantité/Volume
5025-0001-00	<b>ARK Gabapentin Assay</b>	1 x 28 ml
5025-0001-01	<b>Réactif R1 – Anticorps/substrat</b> Anticorps polyclonaux du lapin à la gabapentine, glucose-6-phosphate, nicotamide-adénine-dinucléotide, albumine de sérum bovin, azoture de sodium et stabilisateurs	

	<b>Réactif R2 – Enzyme</b> Gabapentine marquée à l'enzyme G6PDH bactérienne, tampon, albumine de sérum bovin, azoture de sodium et stabilisateurs	1 x 14 ml
--	--	-----------

## Manipulation et stockage des réactifs

Les réactifs ARK Gabapentin Assay sont fournis sous forme liquide, prêts à l'emploi, et peuvent être utilisés dès la sortie du réfrigérateur. Lorsqu'ils ne sont pas utilisés, les réactifs doivent être stockés à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F), en position verticale et avec les bouchons à vis correctement fermés. S'ils sont stockés dans les conditions indiquées, les réactifs restent stables jusqu'à la date d'expiration figurant sur l'étiquette. Ne pas congeler les réactifs. Éviter toute exposition prolongée à des températures supérieures à 32 °C (90 °F). **Le stockage incorrect des réactifs peut affecter les performances du système de dosage.**

Les produits ARK Gabapentin ont une teneur en azoture de sodium ≤0,09 %. Par mesure de précaution, la tuyauterie et l'instrumentation doivent être correctement rincées à l'eau afin de limiter l'accumulation éventuelle d'azotures métalliques explosifs. Aucune manipulation spéciale n'est requise concernant les autres composants du système de dosage.

## 6 Avertissements et précautions

- Pour un usage **diagnostic in vitro**. Pour utilisation sur prescription uniquement.
- Les réactifs **R1** et **R2** sont fournis ensemble et ne doivent pas être interchangeables avec des réactifs provenant de numéros de lot différents.
- Les réactifs ont une teneur en azoture de sodium ≤0,09 %.

## 7 Prélèvement et préparation des échantillons pour analyse

- Il incombe à chaque laboratoire de fournir un échantillon valide pour analyse conformément à ses procédures qualité.
- Il est nécessaire de disposer de sérum ou de plasma. Par souci de cohérence, il est recommandé d'utiliser la même matrice d'échantillon pour chaque patient. Un prélèvement stable minimal (avant la dose) est généralement considéré comme étant le plus cohérent pour le suivi thérapeutique pharmacologique de la gabapentine. L'heure de la prise de sang depuis la dernière dose doit être consignée.
- Il n'est pas possible d'utiliser du sang total. Les anticoagulants suivants peuvent être utilisés avec ce système de dosage.
  - Héparine de sodium
  - Héparine de lithium
  - EDTA de potassium

- Le prélèvement sanguin doit être effectué à l'aide de tubes compatibles avec le suivi thérapeutique pharmacologique (STP).
- Suivre les recommandations du fabricant du tube de prélèvement pour le prélèvement, le traitement et la centrifugation.
- Le document GP44-A4 du CLSI décrit les procédures à suivre pour réduire les artefacts dus au prélèvement et à la manipulation des échantillons pour les tests de laboratoire courants.<sup>25</sup>
- Éviter la formation de mousse et les cycles de congélation/décongélation répétés afin de préserver l'intégrité de l'échantillon entre son prélèvement et son analyse.
- La fibrine, les globules rouges et autres particules peuvent entraîner un résultat erroné. Assurer une centrifugation adéquate.
- La présence de bulles ou de mousse sur les échantillons peut entraîner des échantillons insuffisants et des résultats erronés (trop bas).
- Chaque laboratoire doit consulter la documentation disponible et les données internes concernant la stabilité de l'échantillon.
- Il est préférable de tester des échantillons frais. Les échantillons clarifiés peuvent être stockés jusqu'à une semaine à une température comprise entre 2 et 8 °C. Si les tests sont différés à plus d'une semaine, les échantillons peuvent être stockés congelés ( $\leq -10$  °C) jusqu'à quatre semaines avant d'être testés (critère d'acceptation  $\pm 10$  %). Des précautions doivent être prises afin de limiter le nombre de cycles de congélation/décongélation. Il a été démontré que les échantillons résistent à 3 cycles de congélation-décongélation lorsqu'ils sont stockés à -20 °C.
- **Manipuler tous les échantillons de patient comme s'ils étaient potentiellement infectieux.**

## 8 Procédure

### Matériel fourni

ARK Gabapentin Assay – **RÉF.** 5025-0001-00

ARK Gabapentin Assay, pack Roche® cobas c – **RÉF.** 5025-0001-01

### Matériel requis – Fourni séparément

ARK Gabapentin Calibrator – **RÉF.** 5025-0002-00

Contrôles qualité – ARK Gabapentin Control – **RÉF.** 5025-0003-00

### Instruments

Il peut s'avérer nécessaire de transférer les réactifs **R1** et **R2** dans les flacons de réactif spécifiques à l'analyseur avant utilisation. Éviter toute contamination croisée de **R1** et **R2**.

De nombreux analyseurs de biochimie clinique automatisés avec détermination du taux photométrique à 340 nm conviennent. Consulter la

fiche de l'application spécifique à l'analyseur pour la programmation du système de dosage ARK Gabapentin Assay, disponible auprès du distributeur ou du service clientèle ARK. Les fiches de protocole d'application qui ont été classées CLIA (essai immunologique par chimiluminescence) ou qui portent le marquage CE ont été vérifiées par le fabricant. Il incombe au laboratoire d'effectuer toutes les validations appropriées pour l'utilisation du dosage avec d'autres paramètres ou analyseurs.

Consulter le manuel de l'opérateur spécifique à l'instrument pour son entretien quotidien.

### **Séquence de dosage**

Pour effectuer ou étalonner le dosage, consulter le manuel de l'opérateur spécifique à l'instrument.

### **Étalonnage**

Effectuer une procédure d'étalonnage complète (6 points) en utilisant ARK Gabapentin Calibrator A, B, C, D, E et F ; calibrateurs en double. Un étalonnage est nécessaire pour chaque nouveau numéro de lot de kit de réactifs. Vérifier la courbe d'étalonnage sur au moins deux niveaux de contrôle qualité conformément au plan d'assurance qualité de laboratoire établi.

### **Quand procéder au réétalonnage**

- Chaque fois qu'un nouveau numéro de lot de réactifs est utilisé
- Chaque fois que les résultats de contrôle qualité l'exigent
- Chaque fois que les protocoles de laboratoire standard l'exigent

### **Contrôle qualité**

Les laboratoires doivent établir les procédures de contrôle qualité pour le produit ARK Gabapentin Assay. Tous les contrôles qualité requis et les tests doivent être réalisés conformément aux réglementations locales, nationales et/ou fédérales ou aux conditions d'accréditation.

Les bonnes pratiques de laboratoire suggèrent qu'au moins deux niveaux (critères de décision médicale supérieur et inférieur) de contrôle qualité soient testés chaque jour où des prélèvements patient sont analysés et chaque fois qu'un étalonnage est effectué. Surveiller les valeurs de contrôle afin d'identifier les tendances ou variations éventuelles. Si des tendances ou variations sont identifiées, ou si les valeurs ne se situent pas dans la plage spécifiée, examiner tous les paramètres de fonctionnement conformément aux procédures qualité clinique du laboratoire. Contacter le service clientèle pour obtenir de l'aide.

### **Protocole de dilution manuelle**

Pour estimer les niveaux de médicament dans les échantillons dépassant la limite de quantification supérieure, diluer manuellement l'échantillon avec le calibrateur zéro (CAL A). Multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution. Un facteur de dilution de quatre est recommandé.

$$\text{Facteur de dilution manuelle} = \frac{(\text{Volume d'échantillon} + \text{Volume de CAL A})}{\text{Volume d'échantillon}}$$

## 9 Résultats

Consigner les résultats en µg/ml ou µmol/l. \*Pour convertir les résultats exprimés en µg/ml en unités µmol/l, multiplier la valeur µg/ml par 5,84. La valeur de gabapentine obtenue doit être utilisée en complément des autres informations cliniques. Consulter le manuel de l'opérateur spécifique à l'instrument pour les codes d'erreur de résultat éventuels.

## 10 Limites de la procédure

Cet essai est conçu pour être utilisé avec du sérum ou du plasma uniquement ; consulter la section **Prélèvement et préparation des échantillons pour analyse**. Il est généralement recommandé d'utiliser systématiquement la même méthode (et la même matrice) pour les soins individuels apportés aux patients en raison des risques de variabilité d'une méthode à une autre. Consulter la section **Valeurs attendues** ci-après.

## 11 Valeurs attendues

La plage thérapeutique de la gabapentine n'a pas été établie de manière précise. La plage de référence de 2 µg/ml à 20 µg/ml<sup>2, 3</sup> a été proposée. Des études ont montré qu'une réponse optimale à la gabapentine chez des patients souffrant de crises partielles difficiles à traiter est obtenue à des concentrations >2 µg/ml<sup>4</sup> ou dans une plage allant de 4 à 11 µg/ml<sup>5</sup>, alors que d'autres proposaient une plage plus élevée de 6 à 21 µg/ml<sup>2</sup>. Des rapports ont montré qu'une toxicité due à la gabapentine a tendance à se manifester avec une fréquence croissante lorsque les concentrations dans le sérum dépassent 25 µg/ml.<sup>6</sup> La variabilité d'un individu à l'autre peut être influencée par une absorption saturable proportionnelle à la dose, et ainsi, par des propriétés pharmacocinétiques variables.<sup>7</sup>

L'insuffisance rénale présente un risque important en matière d'accumulation et de toxicité de la gabapentine. Des études<sup>8-17</sup> montrent que la toxicité due à la gabapentine chez des patients souffrant d'insuffisance rénale peut se manifester sous forme de coma, myoclonie, tremblements, perte de l'ouïe, altération de la conscience, altération de l'état mental ou rhabdomyolyse. Les patients âgés, sans affection rénale connue, peuvent réagir avec un ratio de concentration de gabapentine par

rapport à la dose administrée plus élevé que chez des adultes plus jeunes.<sup>18</sup>

Les concentrations médicamenteuses en gabapentine ne doivent pas être le seul moyen de suivi thérapeutique pharmacologique. Le dosage doit être utilisé sur la base des informations obtenues suite aux évaluations cliniques et autres procédures de diagnostic. Les cliniciens doivent surveiller attentivement les patients lors des ajustements de lancement de thérapie et de dosage. Plusieurs mesures de gabapentine peuvent être nécessaires.

La plage de référence de concentrations médicamenteuses citée doit uniquement impliquer une limite inférieure au-dessous de laquelle une réponse thérapeutique a relativement peu de chances de se produire, et une limite supérieure au-dessus de laquelle une toxicité a une probabilité relativement élevée de se produire chez les populations spécifiques de patients étudiées. Généralement, les cliniciens utilisant des plages de référence de ce type doivent être informés qu'en raison de la variation individuelle, les patients peuvent obtenir un bénéfice thérapeutique avec des concentrations médicamenteuses sériques hors de ces plages et peuvent présenter une toxicité avec des niveaux au-dessous de la limite inférieure de la plage de référence. La demi-vie de la gabapentine étant relativement courte, l'heure du prélèvement de l'échantillon par rapport au moment de l'ingestion de la dose est importante pour l'interprétation de la concentration de médicament. L'heure de prélèvement doit être normalisée de sorte que les concentrations sériques minimales soient mesurées juste avant le dosage suivant, de préférence le matin.<sup>3</sup>

## **12 Caractéristiques de performance spécifiques**

Les caractéristiques de performance suivantes ont été obtenues sur le système Roche/Hitachi 917. Chaque laboratoire est chargé de vérifier les performances à l'aide des paramètres d'instrument établis pour son analyseur.

### **Sensibilité**

#### **Limite de quantification (LDQ)**

La LDQ du produit ARK Gabapentin Assay a été déterminée conformément au protocole EP17-A du CLSI et définie comme la concentration la plus faible pour laquelle une précision et une récupération acceptables entre les dosages sont observées ( $\leq 20\%$  CV avec une récupération de  $\pm 15\%$ ). La LDQ a été fixée à  $0,75 \mu\text{g/ml}$  et peut dépendre des performances spécifiques de l'analyseur.

### **Plage de dosage**

La plage de dosage s'étend de 0,75 à 40,0 µg/ml. Consigner les résultats inférieurs à cette plage comme étant <0,75 µg/ml ou inférieurs à la LDQ inférieure spécifique à l'analyseur établie dans votre laboratoire. Consigner les résultats supérieurs à cette plage comme étant >40,0 µg/ml ou supérieurs à la LDQ supérieure spécifique à l'analyseur établie dans votre laboratoire.

### Récupération

La précision (récupération analytique) a été vérifiée en ajoutant de la gabapentine concentrée dans du sérum humain négatif pour la gabapentine. Un concentré de gabapentine haute pureté a été ajouté volumétriquement à du sérum humain négatif pour la gabapentine, représentant ainsi les concentrations médicamenteuses sur l'ensemble de la plage. Six réplicats de chaque prélèvement ont été testés sur un analyseur biochimique clinique automatisé. Les résultats ont été moyennés et comparés à la concentration cible, et le pourcentage de récupération a été calculé. Les résultats sont présentés ci-après.

$$\% \text{ de récupération} = 100 \times \frac{\text{Concentration récupérée moyenne}}{\text{Concentration théorique}}$$

Concentration théorique (µg/ml)	Concentration récupérée moyenne (µg/ml)	% de récupération
1,0	0,99	98,5
2,0	2,07	103,3
3,5	3,55	101,3
9,0	8,98	99,7
16,0	16,03	100,2
22,0	22,00	100,0
28,0	27,85	99,5
35,0	35,59	101,7
40,0	41,49	103,7

Pourcentage de récupération moyen : 100,9 %

## Linéarité

Des études de linéarité ont été menées selon le protocole EP6-A du CLSI/NCCLS. Un prélèvement sérique de 48,0 µg/ml a été préparé et des dilutions ont été effectuées proportionnellement au sérum humain négatif pour la gabapentine. Les concentrations en gabapentine s'étendaient de 0,75 à 48,0 µg/ml. La linéarité à des dilutions spécifiques a été considérée acceptable si la différence de pourcentage était de  $\pm 10\%$  entre les valeurs régressées de premier et second ordre prévues ou  $\pm 15\% \leq 1,0$  µg/ml. Les résultats sont présentés ci-après.

Valeurs théoriques (µg/ml)	Résultats (µg/ml)	Résultats de 1 <sup>er</sup> ordre prévus	Résultats de 2 <sup>nd</sup> ordre prévus	Différence (%)
0,75	0,73	0,76	0,85	12,0
1,0	1,0	1,0	1,1	8,4
2,4	2,4	2,4	2,4	2,2
3,2	3,3	3,2	3,2	1,1
4,8	4,9	4,8	4,8	0,0
8,0	8,0	8,0	7,9	-0,7
12,0	11,9	12,0	11,9	-0,9
24,0	23,6	23,9	23,8	-0,6
32,0	31,8	31,9	31,8	-0,3
40,0	39,7	39,8	39,9	0,2
48,0*	48,1	47,8	48,1	0,6

\*La concentration dépasse la limite de détection.

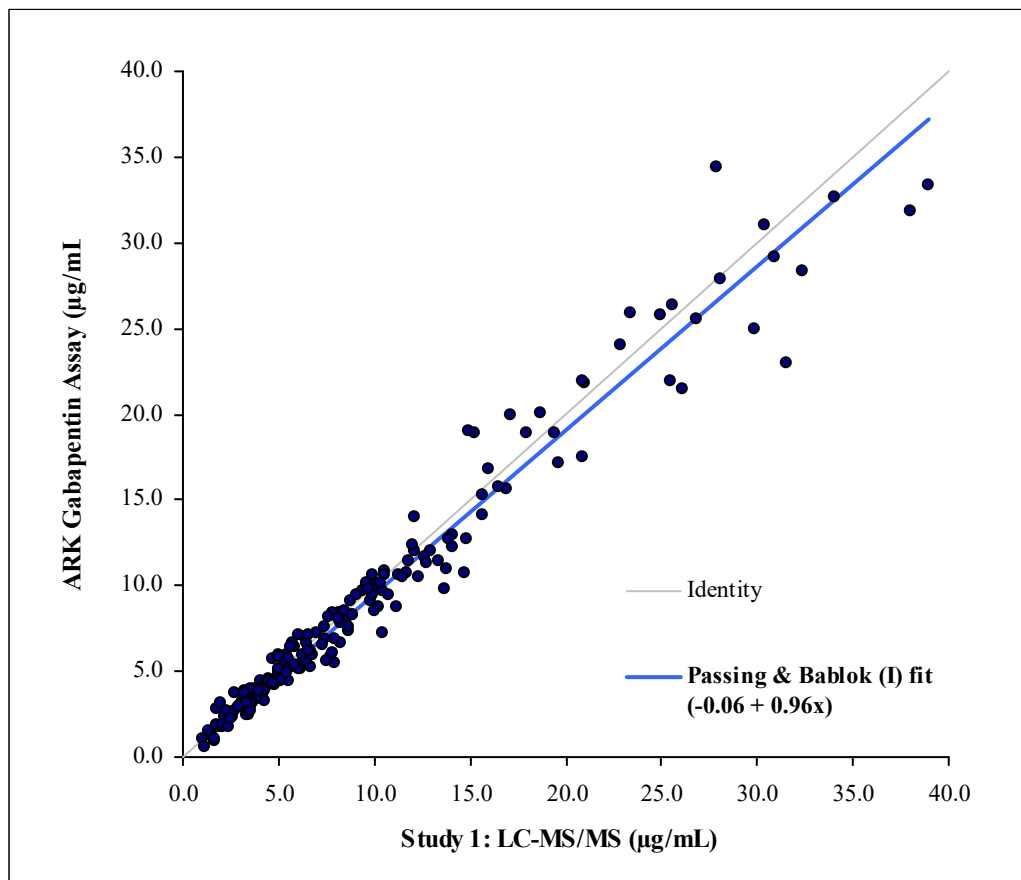
## Comparaison des méthodes

Des études de corrélation ont été réalisées selon le protocole EP9-A2 du CLSI/NCCLS. Les résultats du test ARK de la gabapentine ont été comparés aux résultats obtenus sur trois sites d'étude avec des méthodes de chromatographie liquide haute performance et de spectrométrie de masse (CPL-SM/SM (étude 1), CLHP (étude 2) et CPL-SM/SM (étude 3)).

### Étude 1

Les concentrations de gabapentine obtenues par les méthodes CPL-SM/SM variaient de 1,0 à 39,0 µg/ml. Les valeurs obtenues avec le test ARK de la gabapentine variaient de 0,6 à 34,4 µg/ml. Les résultats de l'analyse de régression Passing-Bablok<sup>19</sup> pour l'étude sont présentés ci-dessous (avec une limite de confiance de 95 %).

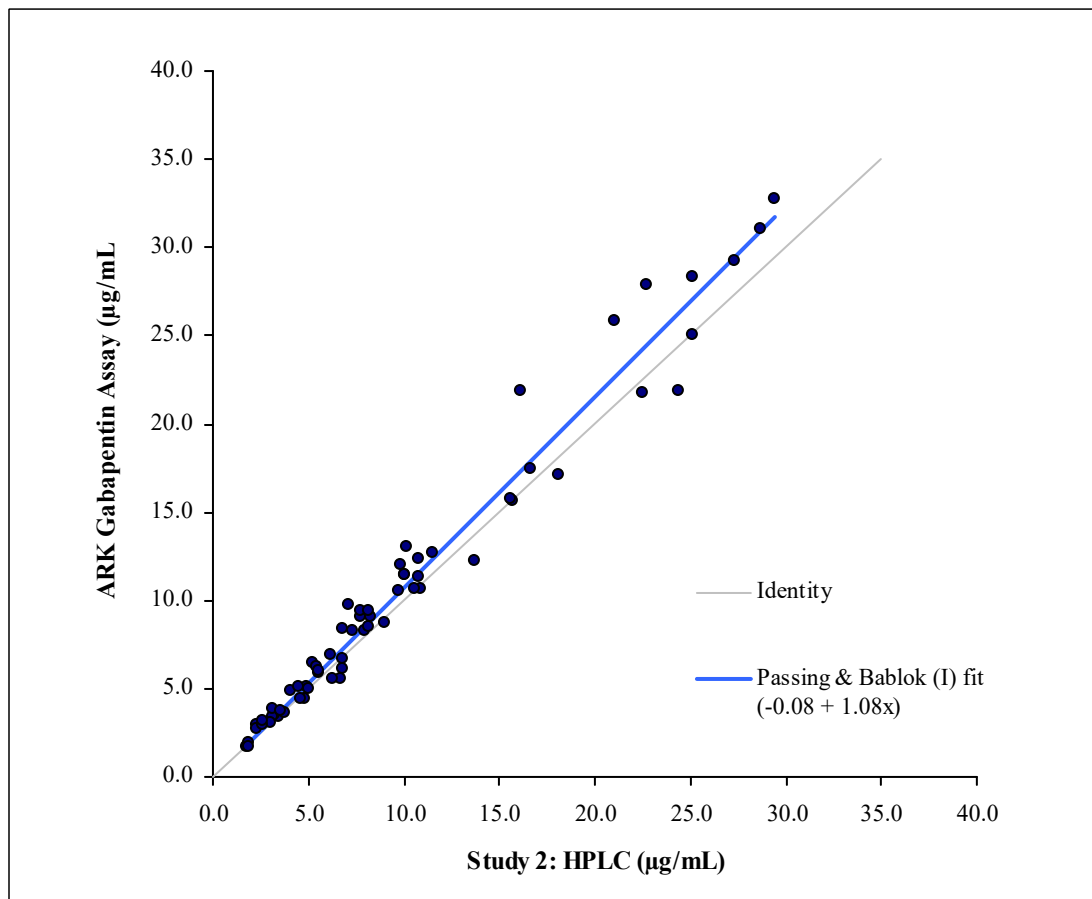
Pente	0,96	(0,92 à 0,99)
Ordonnée	- 0,06	(-0,28 à 0,18)
Coefficient de corrélation (r <sup>2</sup> )	0,96	(0,95 à 0,97)
Nombre de prélèvements	183	



## Étude 2

Les concentrations de gabapentine obtenues par la méthode CLHP variaient de 1,8 à 29,4 µg/ml. Les valeurs de la gabapentine ARK variaient de 1,6 à 32,6 µg/ml. Les résultats de l'analyse de régression Passing-Bablok<sup>19</sup> pour l'étude sont présentés ci-dessous (avec une limite de confiance de 95 %).

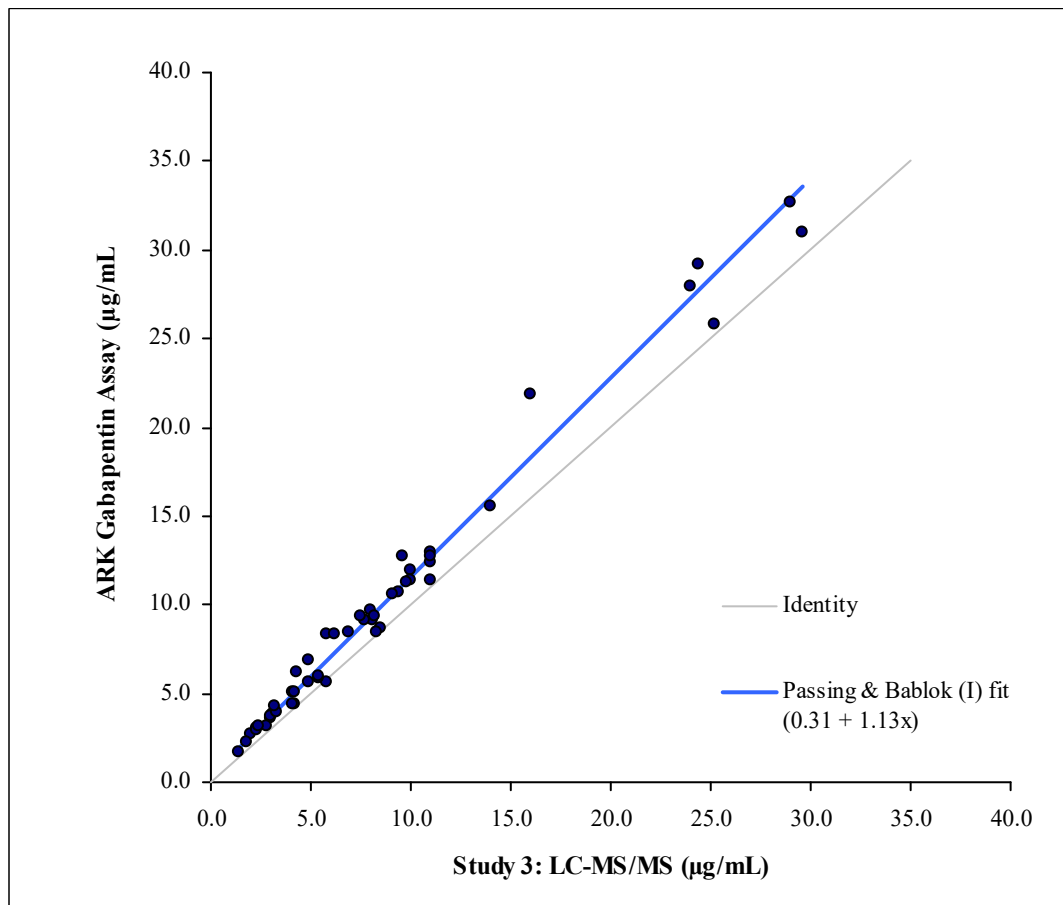
Pente	1,08	(1,03 à 1,13)
Ordonnée	-0,08	(-0,35 à 0,25)
Coefficient de corrélation ( $r^2$ )	0,97	(0,95 à 0,98)
Nombre de prélèvements	64	



### Étude 3

Les concentrations de gabapentine obtenues par les méthodes CPL-SM/SM variaient de 1,4 à 29,6 µg/ml. Les valeurs de la gabapentine ARK variaient de 1,6 à 32,6 µg/ml. Les résultats de l'analyse de régression Passing-Bablok<sup>19</sup> pour l'étude sont présentés ci-dessous (avec une limite de confiance de 95 %).

Pente	1,13	(1,08 à 1,17)
Ordonnée	0,31	(0,06 à 0,52)
Coefficient de corrélation ( $r^2$ )	0,98	(0,97 à 0,99)
Nombre de prélèvements	49	



## Précision

La précision a été déterminée tel que décrit dans le protocole EP5-A2 du CLSI/NCCLS. Des contrôles à trois niveaux et un pool de trois échantillons de sérum humain contenant de la gabapentine ont été utilisés dans l'étude. Chaque niveau a été analysé à quatre reprises deux fois par jour pendant 20 jours. Chacun des cycles effectués chaque jour était séparé d'au moins deux heures. Les valeurs en cours de cycle, d'un jour à l'autre, l'écart-type total et le pourcentage de CV ont été calculés. Les résultats sont présentés ci-après. Critères d'acceptation :  $\leq 10\%$  CV total

Échantillon	N	Moyenne ( $\mu\text{g/ml}$ )	En cours de cycle		D'un jour à l'autre		Valeurs totales	
			Écart-type	CV (%)	Écart-type	CV (%)	Écart-type	CV (%)
ARK Gabapentin Control								
FAIBLE	160	2,5	0,08	3,3	0,10	3,9	0,14	5,6
MOYEN	160	7,9	0,21	2,6	0,26	3,3	0,35	4,4
ÉLEVÉ	160	24,6	0,48	1,9	0,65	2,7	0,88	3,6
Sérum humain								
FAIBLE	160	2,2	0,11	4,7	0,11	4,8	0,17	7,7
MOYEN	160	7,3	0,58	2,4	0,25	3,4	0,33	4,6
ÉLEVÉ	160	24,9	0,54	2,2	0,97	3,9	1,17	4,7

## Substances interférentes

Des études d'interférence ont été menées selon le protocole EP7-A2 du CLSI/NCCLS. Les concentrations cliniquement élevées des substances potentiellement interférentes suivantes dans le sérum avec niveaux de gabapentine connus (environ 2 et 20 µg/ml) ont été évaluées. Chaque prélèvement a été analysé à l'aide de l'essai ARK Gabapentin Assay, avec un contrôle sérique de la gabapentine. La mesure de la gabapentine présentait une erreur ≤10 % en présence de substances interférentes aux niveaux testés.

Substance interférente	Concentration interférente	Pourcentage de récupération	
		2 µg/ml de gabapentine	20 µg/ml de gabapentine
Albumine	12 g/dl	102,1	98,2
Bilirubine - conjuguée	70 mg/dl	95,2	98,3
Bilirubine - non conjuguée	70 mg/dl	106,6	98,4
Cholestérol	623 mg/dl	101,6	98,0
Gammaglobuline	12 g/dl	103,2	99,7
Hémoglobine	1000 mg/dl	102,5	101,6
Intralipid®	1500 mg/dl	97,0	99,2
Facteur rhumatoïde	1100 UI/ml	97,0	97,1
Triglycérides	1220 mg/dl	105,6	99,6
Acide urique	30 mg/dl	106,6	97,9

## Spécificité

La Gabapentine est éliminée de la circulation générale uniquement par excrétion rénale sous forme de médicament inchangé et n'est pas réellement métabolisée chez l'homme.<sup>1</sup> C'est pourquoi il n'y a pas de métabolites connus susceptibles d'interférer dans la mesure de la gabapentine.

Des médicaments pouvant être habituellement administrés en concomitance avec la gabapentine, tels des anticonvulsivants ou des L-acides aminés ont été testés afin de déterminer si ces composés influencent la quantification des concentrations de gabapentine par le test ARK Gabapentin Assay. De fortes concentrations de ces composés ont été ajoutées dans des pools de sérum contenant des concentrations thérapeutiques de gabapentine faibles (2 µg/ml) et élevées (20 µg/ml). Les échantillons ont été analysés et les concentrations de gabapentine des échantillons contenant des anticonvulsivants et des L-acides aminés administrés en concomitance ont été comparées au contrôle sérique.

### Un médicament interférent - La prégabaline

La prégabaline a été analysée sur une plage de 15 à 100 µg/ml en présence d'une concentration de gabapentine faible (2 µg/ml) ou élevée (20 µg/ml). Les fortes concentrations de prégabaline peuvent interférer en élevant la concentration de gabapentine. Les concentrations de prégabaline dans le plasma de patients sous traitement ont été relevés dans une plage approximative de 0,2 à 14,2 µg/ml.<sup>20-23</sup> Un niveau de concentration excessif de prégabaline avoisinant 60 µg/ml en combinaison avec la lamotrigine a été rapporté dans le cadre d'un incident d'auto-intoxication.<sup>24</sup> Les résultats des tests d'interférence sont présentés ci-dessous.

Prégabaline (µg/ml)	Pourcentage de réactivité croisée		Pourcentage de récupération	
	Gabapentine (2 µg/ml)	Gabapentine (20 µg/ml)	Gabapentine (2 µg/ml)	Gabapentine (20 µg/ml)
100	1,10	1,95	156,9	109,7
50	1,18	2,06	130,6	105,1
15	1,13	-1,47	108,9	98,9

Il convient d'interpréter avec prudence les résultats d'un dosage Gabapentin ARK si de la prégabaline est également administrée au patient.

### Interférence médicamenteuse

L'anticorps sélectif de la gabapentine n'a pas présenté de réaction croisée avec la plupart des anti-épileptiques et autres médicaments testés, administrés en concomitance. En raison de similarités structurales avec la gabapentine, des taux élevés de prégabaline peuvent interférer. Une concentration élevée de chaque composé a été ajoutée à du sérum humain normal présentant des taux connus de gabapentine (environ 2 et 20 µg/ml) et analysée avec un contrôle sérique de gabapentine. La mesure de la gabapentine présentait une erreur ≤10 % en présence de composés du médicament aux niveaux testés.

Composé	Concentration (µg/ml)	Pourcentage de récupération	
		Gabapentine (2 µg/ml)	Gabapentine (20 µg/ml)
acide γ-aminobutyrique	100	97,8	99,2
Acide L-2-aminobutyrique	100	98,6	99,2
Acétaminophène	200	98,7	98,1
Acétazolamide	100	99,2	98,6
Acide acétylsalicylique	1000	100,6	100,4

Composé	Concentration (µg/ml)	Pourcentage de récupération	
		Gabapentine (2 µg/ml)	Gabapentine (20 µg/ml)
Amikacine	100	100,2	98,7
Amitriptyline	20	98,2	97,9
Amoxapine	40	98,9	99,6
Amphotéricine B	100	98,2	98,2
Ampicilline	100	100,8	100,0
Acide ascorbique	100	97,3	98,3
Baclofène	100	103,3	100,6
Bupropion	40	106,9	100,6
Caféine	100	99,8	99,8
Carbamazépine	120	99,4	98,9
Carbamazépine- 10, 11 époxyde	120	98,9	98,9
10-Hydroxy carbamazépine	100	102,8	100,4
Chloramphénicol	250	101,4	96,7
Chlorpromazine	20	103,1	100,8
Citalopram	20	102,8	100,8
Clobazam	100	96,3	108,0
Clonazépam	20	101,2	101,4
Cyclosporine A	40	95,1	97,2
Diazépam	20	102,6	100,5
Digoxine	80	103,0	101,8
Doxépine	20	103,9	101,2
Érythromycine	200	97,9	98,9
Éthanol	4 000 (0,4 %)	105,2	99,3
Éthotoïne	100	97,1	97,5
Éthosuximide	250	95,8	99,6
Felbamate	250	98,2	99,1
Fluoxétine	20	103,8	101,2
Furosémide	100	95,2	98,0
Gentamycine	100	100,0	100,4
Halopéridol	20	102,5	101,7
Héparine	200 U/ml	94,8	96,2
Ibuprofène	500	96,5	96,9
Imipramine	20	101,2	101,1
Kanamycine B	200	96,7	101,3
Lamotrigine	250	102,9	95,9
Lévétiracétam	400	97,4	96,0
Lidocaïne	100	97,7	98,7
Lincomycine	1000	102,4	100,4
Méphénytoïne	100	100,6	99,6
Mésoridazine	40	106,2	96,2
Méthicilline	250	101,5	98,0

Composé	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Pourcentage de récupération	
		Gabapentine (2 $\mu\text{g/ml}$ )	Gabapentine (20 $\mu\text{g/ml}$ )
Naproxène	600	100,2	97,3
Néomycine	1000	97,8	102,1
Niacine	100	98,9	100,3
Nitrazépan	20	96,5	97,5
Nortriptyline	20	101,6	97,1
Olanzapine	20	99,9	98,5
Oxcarbazépine	200	100,9	100,8
Paroxétine	40	102,4	96,0
2-phényl-éthyl-malonamide (PEMA)	1000	105,8	98,7
Pénicilline V	100	95,8	99,0
Perphénazine	100	102,4	99,0
Phénobarbital	200	100,3	98,3
Phénytoïne	200	96,9	93,6
Primidone	100	93,0	99,1
Procaïnamide	100	95,9	95,9
Prochlorpérazine	40	97,8	98,7
Ranitidine	100	97,2	98,3
Rifampicine	100	95,3	102,4
Rispéridone	20	101,8	103,2
Sertraline	100	98,5	97,5
Spectinomycine	100	98,3	102,1
Stiripentol	100	95,9	96,7
Sulfaméthoxazole	400	97,5	98,0
Théophylline	200	103,0	100,5
Thioridazine	20	102,6	102,5
Tobramycine	100	94,6	100,3
Tiagabine	200	91,6	97,9
Topiramate	250	96,9	96,9
Triméthoprim	40	96,7	99,0
Acide valproïque	600	96,7	96,9
Vancomycine	250	100,3	99,8
Vigabatrine	150	101,3	99,9
Zonisamide	400	98,6	104,1

### Interférence avec les L-acides aminés

Les L-acides aminés énumérés ci-dessous ont entraîné une erreur <10 % dans la détection de la gabapentine aux concentrations testées.

Composé	Concentration (µg/ml)	Pourcentage de récupération	
		Gabapentine (2 µg/ml)	Gabapentine (20 µg/ml)
L-arginine	100	96,9	104,4
L-asparagine	100	95,1	101,8
Acide L-aspartique	25	93,9	102,0
L-cystéine	25	92,6	101,9
Acide L-glutamique	100	95,7	101,4
L-glycine	100	98,0	100,8
L-histidine	100	92,2	102,5
L-isoleucine	100	92,2	101,9
L-leucine	100	96,3	101,5
L-méthionine	25	93,3	100,9
L-phénylalanine	50	94,4	99,6
L-sérine	50	95,1	99,3
L-thréonine	100	95,6	100,7
L-tyrosine	100	93,9	99,0
L-alanine	150	98,9	97,0
L-lysine	150	97,8	98,2
L-proline	150	96,0	98,3
L-valine	150	97,5	97,7
L-tryptophan	150	98,0	99,1
L-glutamine	350	97,3	96,9

## 13 Références

1. Prescribing Information for Neurontin®, April 2009. Pfizer Inc. New York, NY.
2. Wilson, E. A. et al. 1998. High dose gabapentin in refractory partial epilepsy: clinical observations in 50 patients. *Epilepsy Res* **29**:161–166.
3. Patsalos, P. N. et al. 2008. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **49**:1239 – 1276.
4. Sivenius, J. et al. 1991. Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* **32**:539–542.
5. Mirza, W. U. et al. 1999. Role of gabapentin levels in the control of partial seizures. *Epilepsia* **40**(suppl 7):145.
6. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* **25**:347 – 363.
7. Stewart, B. H. et al. 1993. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm Res* **10**:276–281.
8. Dogukan, A. et al. 2006. Gabapentin induced coma in a patient with renal failure. *Hemodial Int* **10**:168-169.
9. Butler, T. C. et al. 2003. Flumazenil and dialysis for gabapentin induced coma. *Ann Pharmacother*. **37**:74-76.
10. Holtkamp, M. et al. 2006. Gabapentin-induced severe myoclonus in a patient with impaired renal function. *J Neurol* **253**:382- 383.
11. Bookwalter, T. et Gitlin M. 2005. Gabapentin-induced neurologic toxicities. *Pharmacotherapy* **25**:1817-1 819.
12. Zhang, C. et al. 2005. Gabapentin induced myoclonus in end-stage renal disease. *Epilepsia* **46**:156-158.
13. Pierce, D. A. et al. 2008. A Probable Case of Gabapentin-Related Reversible Hearing Loss in a Patient with Acute Renal Failure. *Clinical Therapeutics* **30**:1681-1684.
14. Hung, T-Y. et al. 2008. Gabapentin toxicity: an important cause of altered consciousness in patients with uraemia. *Emerg Med J* **25**:178–179.
15. Miller, A. et Price G. 2009. Gabapentin Toxicity in Renal Failure: The Importance of Dose Adjustment. *Pain Medicine* **10**:190-192.
16. Bilgir O, et al. 2009. Gabapentin-Induced Rhabdomyolysis in a Patient with Diabetic Neuropathy. *Inter Med* **48**:1085-1087

17. Zand, L. et al. 2010. Gabapentin Toxicity in Patients with Chronic Kidney Disease: A Preventable Cause of Morbidity. *The American Journal of Medicine* **123**:367-373.
18. Armijo JA, et al. 2004. Association between patient age and gabapentin serum concentration-to-dose ratio: A preliminary multivariate analysis. *Ther Drug Monit.* **26**:633-637.
19. Bablok, W. et al. 1988. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. *J. Clin Chem Clin Biochem* **26**:783 – 790.
20. French, J. A. et al. 2003. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* **60**: 1631–1637.
21. Arroyo, S. et al. 2004. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* **45**:20–27.
22. Berry, D. and Millington, C. 2005. Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed-phase HPLC. *Ther Drug Monit* **27**:451-456.
23. May, T. W. et al. 2007. Serum concentrations of pregabalin in patients with epilepsy: The influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit* **29**:789-794.
24. Braga, A. J. and Chidley, K. 2007. Self-poisoning with lamotrigine and pregabalin. *Anaesthesia* **62**: 524 – 527.
25. CLSI. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI document GP44-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

## 14 Marques commerciales

**ARK**<sup>TM</sup> est une marque commerciale de **ARK** Diagnostics, Inc.  
 Tous les autres noms de marque ou de produit sont des marques commerciales de leurs propriétaires respectifs.  
 Brevet américain n° 8 828 665



**ARK Diagnostics, Inc.**  
**Fremont, CA 94538 États-Unis**

Révision : mars 2025  
 1600-0182-00FR Rév. 07