

ARK™ Lamotrigine Assay

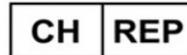
Il est impératif de lire attentivement la présente notice ARK Diagnostics, Inc. relative au produit ARK Lamotrigine Assay avant toute utilisation. Les instructions de cette notice doivent être suivies scrupuleusement. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie en cas de non-respect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

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

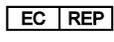


Emergo Europe
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 Pays-Bas



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		Label CE
	Dispositif médical de diagnostic in vitro		Limite de température
	Consulter les instructions d'utilisation	 	Réactif 1/Réactif 2
Rx Only	Pour utilisation sur prescription uniquement		

1 Dénomination

ARK™ Lamotrigine Assay

2 Utilisation prévue

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

3 Résumé et explication du test

La Lamotrigine (LAMICTAL®, 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophényl)-1,2,4-triazine) est un médicament anti-convulsivant approuvé pour être utilisé dans le traitement de l'épilepsie. Il est souvent prescrit en monothérapie ou en tant que composant d'un traitement par plusieurs médicaments anti-épileptiques. ¹

4 Principes de la procédure

ARK Lamotrigine Assay est un essai immunologique homogène basé sur la concurrence entre le médicament dans l'échantillon et la lamotrigine 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
5023-0001-00	ARK Lamotrigine Assay Réactif R1 – Anticorps/substrat Anticorps polyclonaux du lapin à la lamotrigine, glucose-6-phosphate, nicotamide-adénine-dinucléotide, albumine de sérum bovin, azoture de sodium et stabilisateurs	1 x 28 ml
	Réactif R2 – Enzyme Lamotrigine marquée à l'enzyme G6PDH	1 x 14 ml

bactérienne, tampon, albumine de sérum bovin, azoture de sodium et stabilisateurs
--

Manipulation et stockage des réactifs

Les réactifs ARK Lamotrigine 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.**

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 interchangeés avec des réactifs provenant de numéros de lot différents.

7 Prélèvement et préparation des échantillons pour analyse

- 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 lamotrigine. 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
- **NE PAS UTILISER DE SÉPARATEURS DE GEL.** Le prélèvement sanguin doit être effectué à l'aide de tubes compatibles avec le suivi thérapeutique pharmacologique (STP).
- 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.

- 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 (≤ -10 °C) jusqu'à quatre semaines avant d'être testés (critère d'acceptation ± 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 Lamotrigine Assay – **RÉF.** 5023-0001-00

Matériel requis – Fourni séparément

ARK Lamotrigine Calibrator – **RÉF.** 5023-0002-00

Contrôles qualité – ARK Lamotrigine Control – **RÉF.** 5023-0003-00

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**.

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 Lamotrigine Calibrator A, B, C, D, E et F ; calibrateurs de test 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. CAL A est le blanc d'étalonnage.

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 Lamotrigine 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.

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 3,90. La valeur de lamotrigine 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 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. 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.

La plage thérapeutique de la lamotrigine n'a pas été établie de manière précise. Des études préconisent une plage cible de concentrations en état d'équilibre entre 3 et 15 µg/ml.²⁻⁵ Cependant, la relation entre les concentrations sériques de lamotrigine et la réponse clinique n'a pas été clairement définie.²⁻⁵ Étant donné les différences existant entre les patients et les autres médicaments administrés en concomitance, un chevauchement considérable de concentrations de lamotrigine a été observé entre les répondants et les non répondants au sérum, ainsi qu'entre les concentrations de sérum associées à une maîtrise des crises et à des effets négatifs.¹⁻¹⁴ Dans une étude, la plus forte moyenne de sérum enregistrée était de 8,8 µg/ml, et moins de 15 % des patients rapportaient un effet indésirable à des concentrations de sérum inférieures à 10 µg/ml.¹⁵ Les effets indésirables faibles à modérés sont plus communément associés avec des patients présentant des concentrations de lamotrigine supérieures à 15 µg/ml.^{2,5,14}

Les médicaments concomitants ont une influence sur la clairance de la lamotrigine lorsque les inducteurs d'enzymes augmentent et l'acide valproïque diminue.¹⁶ La clairance de la lamotrigine est plus élevée chez les enfants que chez les adultes^{17,18} et modérément réduite chez les personnes âgées.¹⁸ La clairance peut être plus élevée pendant la grossesse¹⁹⁻²², mais cette augmentation se trouve atténuée chez les femmes recevant une médication concomitante à l'acide valproïque.²⁰ Il a été fait état de surdoses aiguës associées à des taux sériques supérieurs à 40 µg/ml (156 µmol/l).^{23,24}

Les concentrations médicamenteuses en lamotrigine 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 lamotrigine peuvent être nécessaires.

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 Lamotrigine 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 $0,85 \mu\text{g/ml}$ et peut dépendre des performances spécifiques de l'analyseur.

Plage de dosage

La plage de dosage s'étend de $0,85$ à $40,00 \mu\text{g/ml}$. Consigner les résultats inférieurs à cette plage comme étant $<0,85 \mu\text{g/ml}$ ou inférieurs à la LDQ inférieure spécifique à l'analyseur établie dans votre laboratoire. Consigner les résultats supérieurs à cette plage comme étant $>40,00 \mu\text{g/ml}$ 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 lamotrigine concentrée dans du sérum humain négatif pour la lamotrigine. Un concentré de lamotrigine haute pureté a été ajouté volumétriquement à du sérum humain négatif pour la lamotrigine, représentant ainsi les concentrations médicamenteuses sur l'ensemble de la plage. Six répliqués 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
0,85	0,84	98,2
1,00	0,99	99,2
2,50	2,48	99,3
5,00	5,25	105,1
11,00	10,97	99,7
15,00	14,80	98,7
30,00	29,16	97,2
40,00	38,33	95,8

Pourcentage de récupération moyen : 99,2

Linéarité

Des études de linéarité ont été menées selon le protocole EP6-A du CLSI/NCCLS. Un prélèvement sérique de 48,00 µg/ml a été préparé et des dilutions ont été effectuées proportionnellement au sérum humain négatif pour la lamotrigine. Les concentrations en lamotrigine s'étendaient de 1,00 à 48,00 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. Les résultats sont présentés ci-après.

Valeur estimée (µg/ml)	Résultats (µg/ml)	Résultats de 1 ^{er} ordre prévus	Résultats de 2 nd ordre prévus	Différence (%)
1,00	0,96	1,13	1,21	7,1
2,00	2,08	2,11	2,17	3,1
4,00	4,16	4,06	4,10	0,9
8,00	8,18	7,97	7,96	-0,1
12,00	12,01	11,88	11,83	-0,4
16,00	16,18	15,78	15,72	-0,4
24,00	22,78	23,60	23,53	-0,3
32,00	30,84	31,41	31,39	-0,1
40,00	40,13	39,23	39,30	0,2
48,00*	46,88	47,04	47,27	0,5

*La concentration dépasse la limite de détection.

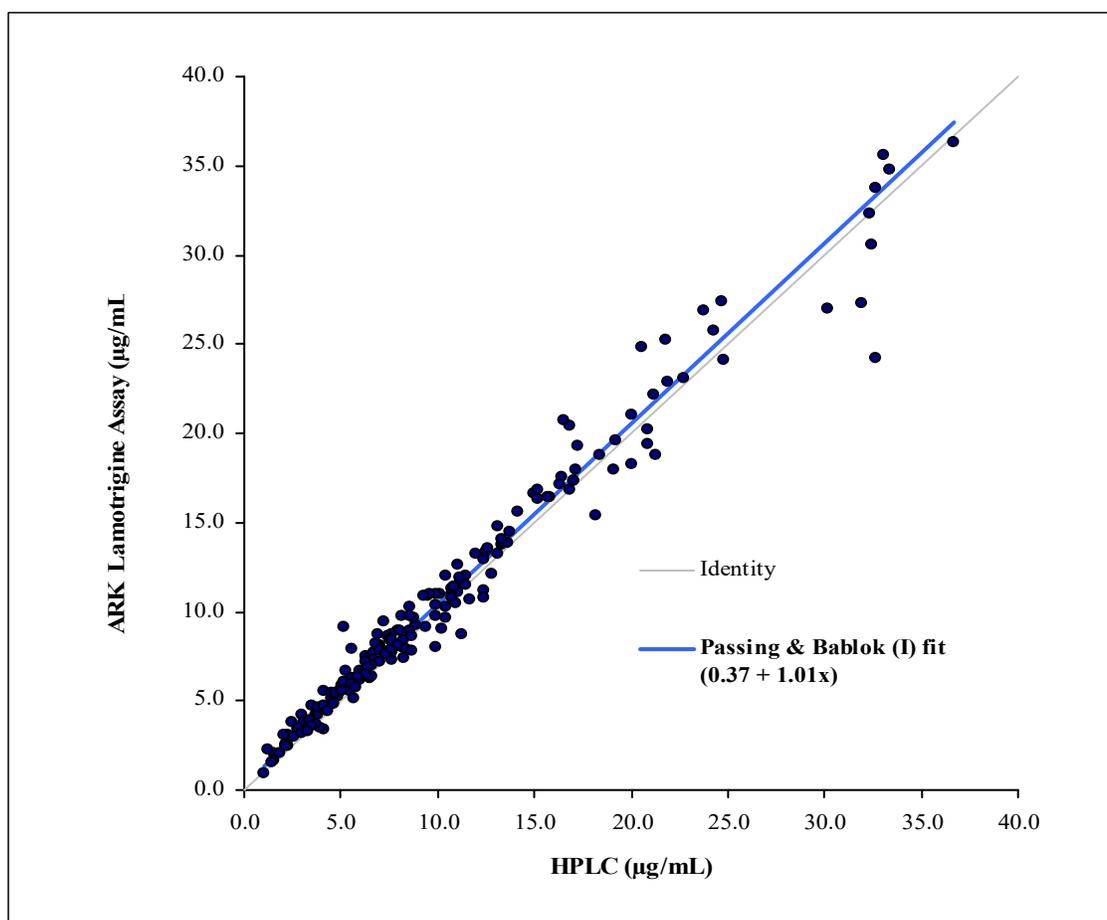
Comparaison des méthodes

Des études de corrélation ont été réalisées selon le protocole EP9-A2 du CLSI/NCCLS. Les résultats du test ARK de lamotrigine ont été comparés aux résultats obtenus avec des méthodes de chromatographie liquide haute performance (CLHP, étude 1) et par immunoanalyse turbidimétrique (étude 2).

Étude 1

Les concentrations en lamotrigine s'étendaient de 1,00 à 36,70 µg/ml. Les valeurs de la lamotrigine ARK variaient de 0,97 à 36,32 µg/ml. Les résultats de l'analyse de régression Passing-Bablok²⁵ pour l'étude sont présentés ci-dessous (avec une limite de confiance de 95 %).

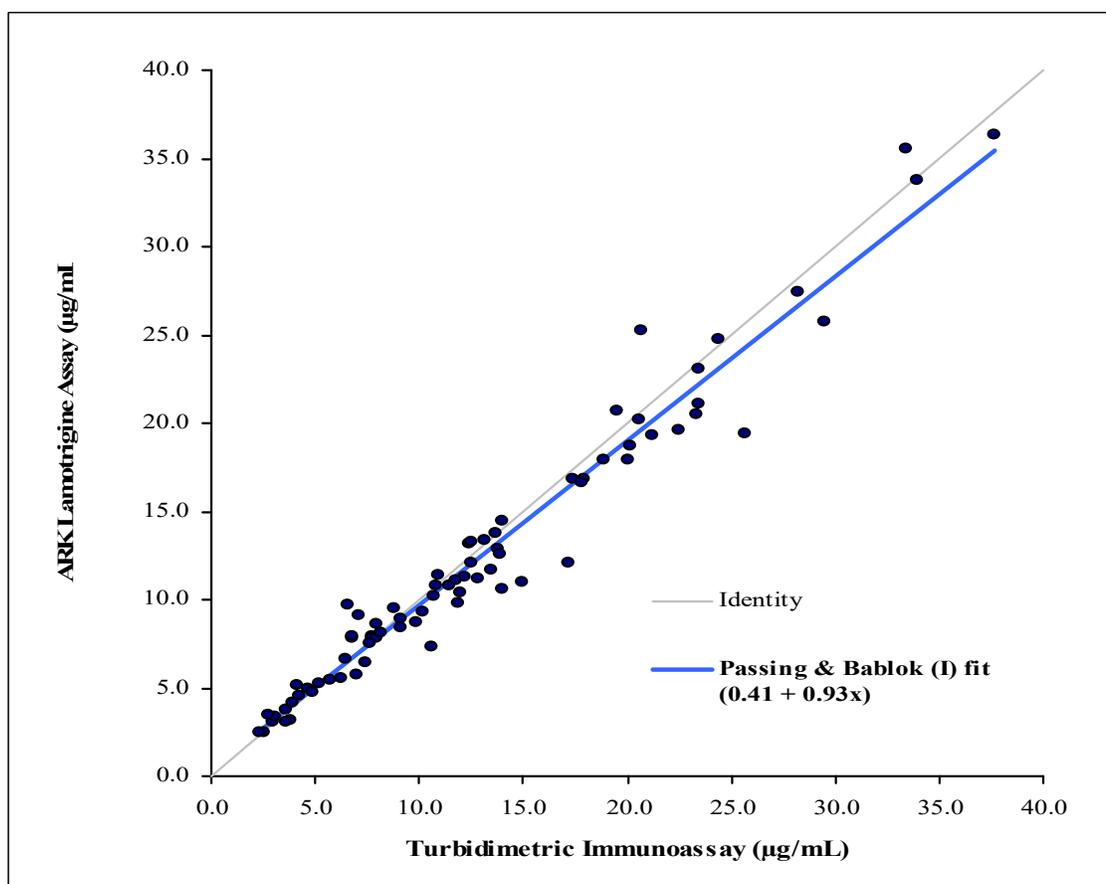
Pente	1,01	(0,99 à 1,03)
Ordonnée	0,37	(0,22 à 0,55)
Coefficient de corrélation (r^2)	0,97	(0,96 à 0,98)
Nombre de prélèvements	193	



Étude 2

Les concentrations de lamotrigine pour la méthode immunoanalyse turbidimétrique s'étendaient de 2,28 à 37,70 µg/ml. Les valeurs de la lamotrigine ARK variaient de 2,51 à 36,32 µg/ml. Les résultats de l'analyse de régression Passing-Bablok²⁵ pour l'étude sont présentés ci-dessous (avec une limite de confiance de 95 %).

Pente	0,93	(0,89 à 0,97)
Ordonnée	0,41	(0,07 à 0,74)
Coefficient de corrélation (r^2)	0,96	(0,94 à 0,97)
Nombre de prélèvements	77	



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 lamotrigine 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 : ≤ 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 Lamotrigine Control								
FAIBLE	160	2,08	0,07	3,4	0,05	2,5	0,08	4,1
MOYEN	160	11,70	0,42	3,6	0,28	2,4	0,49	4,2
ÉLEVÉ	160	24,23	0,99	4,1	1,06	4,4	1,47	6,1
Matrice de calibrateur/contrôle	40	38,04	2,05	5,4	0,95	2,5	2,27	6,0
Sérum humain								
FAIBLE	160	2,41	0,08	3,5	0,09	3,7	0,12	5,2
MOYEN	160	10,75	0,41	3,8	0,42	3,9	0,59	5,5
ÉLEVÉ	160	25,84	1,33	5,2	1,12	4,3	1,88	7,3
Sérum humain mélangé	40	38,24	2,78	7,3	0,61	1,6	3,38	8,8

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 lamotrigine connus (environ 3 et 15 µg/ml) ont été évaluées. Chaque prélèvement a été analysé à l'aide de l'essai ARK Lamotrigine Assay, avec un contrôle sérique de la lamotrigine. La mesure du lamotrigine présentait une erreur ≤10 % en présence de substances interférentes aux niveaux testés.

Substance interférente	Concentration interférente	Pourcentage de récupération	
		3 µg/ml de lamotrigine	15 µg/ml de lamotrigine
Albumine	12 g/dl	101,5	103,4
Bilirubine - conjuguée	70 mg/dl	93,6	102,6
Bilirubine - non conjuguée	70 mg/dl	97,1	105,0
Cholestérol	623 mg/dL	98,9	103,8
Gammaglobuline	12 g/dl	106,8	104,4
Hémoglobine	1000 mg/dl	98,2	97,0
Intralipid®	1000 mg/dl	94,5	94,3
Facteur rhumatoïde	1100 UI/ml	107,3	108,9
Triglycérides	618 mg/dl	101,7	104,0
Acide urique	30 mg/dl	101,0	99,6

Spécificité

Le métabolite majeur de la lamotrigine, des médicaments habituellement administrés en concomitance avec la lamotrigine et d'autres antiépileptiques ont été respectivement testés afin de déterminer si ces composés pouvaient influencer la quantification de la concentration de lamotrigine à l'aide du produit ARK Lamotrigine Assay. De fortes concentrations de ces composés ont été ajoutées dans des pools de sérum contenant des concentrations thérapeutiques de lamotrigine faibles (3 µg/ml) et élevées (15 µg/ml). Les échantillons ont été analysés et les concentrations de lamotrigine des échantillons contenant des composés interférents ont été comparées au contrôle sérique.

Métabolites

La lamotrigine est métabolisée avec prédominance par la glucuronosyle transférase UDP en un métabolite pharmacologiquement inactif, le 2-Nglucuronide.²⁶⁻²⁸ La lamotrigine-2-N-méthyle a été détectée dans le plasma humain par CLHP et électrophorèse capillaire.^{27,28} D'autres métabolites mineurs comme la lamotrigine-2-N-oxyde et la lamotrigine-5-N-glucuronide ont été identifiés.²⁶ Les métabolites lamotrigine-2-N-glucuronide, lamotrigine-2-N-méthyle et Lamotrigine-2-N-oxyde ont été testés pour déterminer s'ils produisaient une réactivité croisée. Ces métabolites ont été ajoutés à deux échantillons séparés contenant respectivement une concentration de lamotrigine faible et forte de 3 et 15 µg/m, respectivement.

Métabolite*	Concentration de métabolite (µg/ml)	Pourcentage Lamotrigine (3 µg/ml)	Réactivité croisée Lamotrigine (15 µg/ml)
Lamotrigine-2-N-glucuronide	50,0	2,41	1,86
	25,0	2,57	1,09
	12,5	2,91	1,92
	9,0	2,15	1,57
Lamotrigine-2-N-méthyle	400,0	0,04	0,21
	200,0	0,07	0,02
	80,0	0,10	0,24
Lamotrigine-2-N-oxyde	80,0	3,69	3,63
	40,0	3,94	3,64
	20,0	3,72	3,14
	10,0	3,88	1,30

* Des études indiquent qu'il y a une faible évidence de la présence de métabolites mineurs dans le plasma humain.²⁵

Médicament présentant une réaction croisée

La réactivité croisée avec l'anticorps sélectif de triméthoprimine a été testée à la concentration ci-dessous. Une concentration élevée a été ajoutée à du sérum humain normal présentant des taux connus de lamotrigine (environ 3 et 15 µg/ml) et analysée avec un contrôle sérique de lamotrigine. Les résultats sont présentés ci-après.

Triméthoprimine (µg/ml)	Pourcentage de réactivité croisée		Pourcentage de récupération	
	Lamotrigine (3 µg/ml)	Lamotrigine (15 µg/ml)	Lamotrigine (3 µg/ml)	Lamotrigine (15 µg/ml)
40,0	4,4	3,0	156,0	108,0

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

Interférence médicamenteuse

L'anticorps sélectif de la lamotrigine 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 lamotrigine, des taux élevés de triméthoprimine peuvent interférer. Une concentration élevée de chaque composé a été ajoutée à du sérum humain normal présentant des taux connus de lamotrigine (environ 3 et 15 µg/ml) et analysée avec un contrôle sérique de lamotrigine. La mesure de la lamotrigine présentait une erreur $\leq 10\%$ en présence de composés du médicament aux niveaux testés.

Composé	Conc. testée (µg/ml)	Pourcentage de récupération	
		3 µg/ml de lamotrigine	15 µg/ml de lamotrigine
Acétaminophène	200	103,7	99,1
Acétazolamide	100	101,2	99,2
Acide acétylsalicylique	1000	100,8	100,7
Amikacine	100	95,7	97,0
Amitriptyline	20	99,0	97,9
Amoxapine	40	104,7	101,2
Amphotéricine B	100	94,0	91,6
Ampicilline	100	97,7	94,1

Composé	Conc. testée (µg/ml)	Pourcentage de récupération	
		3 µg/ml de lamotrigine	15 µg/ml de lamotrigine
Acide ascorbique	100	98,5	94,4
Baclofène	100	95,8	90,9
Bupropion	40	98,8	106,2
Caféine	100	101,3	103,2
Carbamazépine	120	104,3	103,2
Carbamazépine-10, 11 époxyde	120	101,7	99,0
10-Hydroxy carbamazépine	100	96,2	94,3
Chloramphénicol	250	103,7	98,4
Chlorpromazine	20	97,2	95,0
Citalopram	20	98,0	97,5
Clobazam	100	103,4	105,6
Clonazépam	20	97,6	96,4
Cyclosporine A	40	101,7	99,4
Diazépam	20	101,1	97,7
Digoxine	80	103,4	97,6
Doxépine	20	101,6	103,1
Érythromycine	200	103,6	103,9
Éthanol	4000	94,0	98,2
Éthotoïne	100	101,3	101,9
Éthosuximide	250	101,0	96,4
Felbamate	250	103,0	101,4
Fluoxétine	20	102,2	97,0
Furosémide	100	99,8	97,1
Gabapentine	200	103,8	98,1
Gentamycine	100	99,8	98,6
Halopéridol	20	104,1	100,3
Héparine	200 U/ml	99,0	100,5
Ibuprofène	500	101,6	96,2
Imipramine	20	99,6	97,7
Kanamycine B	200	98,5	100,5

Composé	Conc. testée (µg/ml)	Pourcentage de récupération	
		3 µg/ml de lamotrigine	15 µg/ml de lamotrigine
Lévétiracétam	400	103,6	101,9
Lidocaïne	100	101,6	101,8
Lincomycine	1000	106,0	99,7
Méphénytoïne	100	95,7	103,9
Mésoridazine	40	97,6	101,7
Méthicilline	250	95,2	99,4
Naproxène	600	97,3	104,8
Néomycine	1000	100,8	101,6
Niacine	100	97,8	105,8
Nitrazépam	20	101,5	103,9
Nortriptyline	20	96,6	104,9
Olanzapine	20	99,5	102,2
Oxcarbazépine	200	97,3	100,5
Paroxétine	40	101,6	100,0
2-phényl-éthyl- malonamide (PEMA)	1000	100,1	100,9
Pénicilline V	100	100,4	101,4
Perphénazine	100	99,5	103,2
Phénobarbital	200	101,0	98,9
Phénytoïne	200	100,0	100,8
Prégabaline	200	99,6	98,4
Primidone	100	98,7	102,5
Procaïnamide	100	100,6	101,9
Prochlorpérazine	40	99,4	90,3
Ranitidine	100	104,0	97,8
Rifampicine	100	101,6	97,7
Rispéridone	20	98,0	100,2
Sertraline	100	101,5	101,9
Spectinomycine	100	97,7	103,1
Stiripentol	100	102,3	101,6
Sulfaméthoxazole	400	99,2	99,2

Composé	Conc. testée (µg/ml)	Pourcentage de récupération	
		3 µg/ml de lamotrigine	15 µg/ml de lamotrigine
Théophylline	200	98,7	97,9
Thioridazine	20	102,9	101,3
Tiagabine	200	100,9	97,8
Tobramycine	100	98,8	96,9
Topiramate	250	100,3	96,7
Acide valproïque	600	100,8	96,8
Vancomycine	250	96,5	95,0
Vigabatrine	150	97,8	101,0
Zonisamide	400	97,9	99,6

13 Références

1. Prescribing Information for LAMICTAL® GlaxoSmithKline, September 2009, www.lamictal.com.
2. 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.
3. Morris, R. G. et al. 1998. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: Retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol* **46**:547 – 551.
4. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* **25**:347 – 363.
5. Johannessen, S. I. and Tomson, T. 2006. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: When is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet* **45**:1061 – 1075.
6. Matsuo, F. 1999. Lamotrigine. *Epilepsia* **40**(Suppl 5):S30 – 36.
7. Hachad, H. et al. 2002. New antiepileptic drugs: Review on drug interactions. *Ther Drug Monit* **24**:91 – 103.
8. Patsalos, P. N. et al. 2002. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* **43**:365 – 385.
9. Besag, F. M. et al. 1998. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: Pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? *Epilepsia* **39**:183 – 187.

10. Eriksson, A. S. et al. 1996. Pharmacokinetic interactions between lamotrigine and other antiepileptic drugs in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* **37**:769 – 773.
11. May, T. W. et al. 1996. Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: The influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit* **18**:523 – 531.
12. Yau, M. K. et al. 1992. Effect of valproate on the pharmacokinetics of lamotrigine (Lamictal) at steady state. *Epilepsia* **33** (Suppl 3):82.
13. Besag, F. M. et al. 2000. Methsuximide lowers lamotrigine blood levels: A pharmacokinetic antiepileptic drug interaction. *Epilepsia* **41**:624 – 627.
14. Besag, F. M. et al. 1998. The role of blood level monitoring in assessing lamotrigine toxicity. *Epilepsia* **36**(S6):131.
15. Hirsch, L. J. et al. 2004. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology* **63**:1022 – 1026.
16. Rivas, N. et al. 2008. Population pharmacokinetics of lamotrigine with data from therapeutic drug monitoring in German and Spanish patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* **30**:483 – 489.
17. Bartoli, A. et al. 1997. The influence of dosage, age, and comedication on steady state plasma lamotrigine concentrations in epileptic children: A prospective study with preliminary assessment of correlations with clinical response. *Ther Drug Monit* **19**:252 – 260.
18. Perucca, E. 2006. Clinical pharmacokinetics of new generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet* **45**:351 – 363.
19. Petrenaite, V. et al. 2005. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res* **65**:185 – 188.
20. Tomson, T. et al. 2006. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology* **67**:1297 – 1299.
21. Pennel, P. B. et al. 2008. Lamotrigine in pregnancy. Clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* **70**: 2130 – 2136.
22. Ohman, I. et al. 2008. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* **49**:1075 – 1080.
23. Braga, A. J. and Chidley, K. 2007. Self-poisoning with lamotrigine and pregabalin. *Anaesthesia* **62**: 524 – 527.
24. Reimers, A. and Reinholt, G. 2007. Acute lamotrigine overdose in an adolescent. *Ther Drug Monit* **29**:669 – 670.

25. 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.
26. Beck, O. et al. 2006. Determination of Lamotrigine and its metabolites in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *Ther Drug Monit* **28**:603 – 607.
27. Saracino, M. A. et al. 2007. Rapid HPLC analysis of the antiepileptic lamotrigine and its metabolites in human plasma. *J. Sep. Sci.* **30**:2249 – 2255.
28. Pucci, V. et al. 2005. Analysis of lamotrigine and its metabolites in human plasma and urine by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Electrophoresis* **26**:935 – 942.

14 Marques commerciales

ARKTM 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.



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

Révision : novembre 2023
1600-0179-00FR Rév. 06