

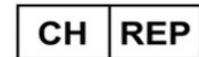
ARK™ Lamotrigine Assay

Bitte lesen Sie diese Packungsbeilage für den ARK Lamotrigine Assay von ARK Diagnostics, Inc. vor der Verwendung sorgfältig durch und befolgen Sie die Anweisungen. Die Zuverlässigkeit der Testergebnisse kann nicht gewährleistet werden, wenn die Anweisungen in dieser Packungsbeilage nicht befolgt werden.

Kundenservice

 **ARK Diagnostics, Inc.**
 48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 USA
 Tel: 1-877-869-2320
 Fax: 1-510-270-6298
 customersupport@ark-tdm.com
 www.ark-tdm.com

 **EC REP**
 Emergo Europe
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 Niederlande

 **CH REP**
 MedEnvoy Switzerland
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zug
 Schweiz

Verwendete Symbole

	Chargenkennzeichnung	 JJJJ- MM-TT	Verwendbar bis / Verfallsdatum
	Bestellnummer		Hersteller
	Autorisierte Vertretung		CE-Kennzeichnung
	<i>In-vitro</i> -diagnostisches Medizinprodukt		Temperaturbeschränkung
	Siehe Gebrauchsanweisung	 	Reagenz 1/ Reagenz 2
Rx Only	Verwendung nur gemäß Vorschrift		

1 Name

ARK™ Lamotrigine Assay

2 Verwendungszweck

Der ARK Lamotrigine Assay ist ein homogener Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von Lamotrigin in Humanserum oder -plasma auf klinisch-chemischen Analysensystemen. Lamotrigin-Konzentrationen dienen zur Unterstützung bei der Therapie von Patienten, die mit Lamotrigin behandelt werden.

3 Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Lamotrigin (LAMICTAL®, 3,5-Diamino-6-(2,3-Dichlorophenyl)-1,2,4-Triazine) ist ein krampflösendes Medikament, das zur Behandlung von Epilepsie zugelassen ist und oft als Monotherapie oder als Teil einer Therapie mit mehreren Antiepileptika eingesetzt wird.¹

4 Grundlagen des Verfahrens

Der ARK Lamotrigine Assay ist ein homogener Enzymimmunoassay, bei dem der Wirkstoff in der Probe mit an das Enzym Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PDH) gekoppeltem Lamotrigin um Bindungsstellen am Antikörper-Reagenz konkurriert. Je mehr Antikörper das Enzym bindet, desto stärker sinkt die Enzymaktivität. Ist Analyt in der Probe vorhanden, erhöht sich die Enzymaktivität. Sie ist direkt proportional zur Wirkstoffkonzentration. Das aktive Enzym wandelt das Koenzym Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) in NADH um, das spektralphotometrisch als Änderung der Extinktionsrate gemessen wird. Das endogene G6PDH hat keinen störenden Einfluss, da das Koenzym NAD lediglich mit dem bakteriellen Enzym im Assay interagiert.

5 Reagenzien

REF	Produktbeschreibung	Menge / Volumen
5023-0001-00	ARK Lamotrigine Assay Reagenz R1 – Antikörper/Substrat Polyklonale Kaninchen-Antikörper gegen Lamotrigin, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, bovines Serumalbumin, Konservierungsmittel und Stabilisatoren	1 X 28 mL
	Reagenz R2 – Enzym Mit bakteriellem G6PDH gekoppeltes Lamotrigin, Puffer, bovines Serumalbumin, Konservierungsmittel und Stabilisatoren	1 X 14 mL

Handhabung und Lagerung der Reagenzien

Die ARK Lamotrigine Assay Reagenzien werden flüssig und gebrauchsfertig geliefert und können direkt aus dem Kühlschrank verwendet werden. Wenn sie nicht in Gebrauch sind, lagern Sie sie aufrecht und mit fest verschlossenem Schraubdeckel bei 2-8°C. Die Reagenzien sind bis zum Verfallsdatum auf dem Etikett stabil, wenn sie entsprechend den Anweisungen gelagert werden. Frieren Sie die Reagenzien nicht ein. Vermeiden Sie eine längere Einwirkung von Temperaturen über 32°C. **Unsachgemäße Lagerung der Reagenzien kann die Assay Performance beeinträchtigen.**

6 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- **In-vitro-Diagnostikum.** Verwendung nur gemäß Anweisung.
- Die Reagenzien **R1** und **R2** werden als zusammengehörendes Set geliefert und dürfen nicht mit Reagenzien aus anderen Chargen ausgetauscht werden.

7 Probenabnahme und Vorbereitung für die Analyse

- Als Probenmaterial wird Serum oder Plasma benötigt. Aus Konsistenzgründen empfiehlt es sich, immer die gleiche Probenmatrix für den einzelnen Patienten zu verwenden. Proben (Talspiegel), die nach Einstellung eines Steady State abgenommen werden, haben sich als konsistenteste Form für das Therapeutische Drug Monitoring von Lamotrigin bewährt. Notieren Sie die Zeit zwischen der letzten Medikamentengabe und der Blutabnahme.
- Vollblut kann nicht verwendet werden. Die folgenden Antikoagulantien können mit diesem Test verwendet werden:
 - Natrium-Heparin
 - Lithium-Heparin
 - Kalium-EDTA
- VERWENDEN SIE KEINE GELSEPARATOREN. Die Blutabnahme muss mit Probengefäßen erfolgen, die mit der Verwendung im Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) kompatibel sind.
- Vermeiden Sie Schaumbildung sowie wiederholtes Einfrieren und Auftauen, um die Probenintegrität von der Abnahme bis zum Zeitpunkt der Analyse sicherzustellen.
- Fibrin, rote Blutkörperchen und andere Partikel können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Achten Sie auf eine ausreichende Zentrifugation.
- Geklärte Proben können bis zu einer Woche bei 2-8°C gelagert werden. Wenn die Messung mehr als eine Woche später erfolgen soll,

können die Proben vor der Messung bis zu vier Wochen eingefroren werden ($\leq -10^{\circ}\text{C}$), Akzeptanzkriterium $\pm 10\%$. Achten Sie darauf, die Anzahl der Einfrier- und Auftauzyklen auf ein Minimum zu begrenzen. Proben, die bei -20°C gelagert wurden, können drei Einfrier-Auftau-Zyklen überstehen.

- **Behandeln Sie alle Patientenproben als potentiell infektiöses Material.**

8 Vorgehensweise

Mitgeliefertes Material

ARK Lamotrigine Assay – **REF** 5023-0001-00

Benötigte Materialien – Separat erhältlich

ARK Lamotrigine Calibrator – **REF** 5023-0002-00

Qualitätskontrolle – ARK Lamotrigine Control – **REF** 5023-0003-00

Geräte

Die Reagenzien **R1** und **R2** müssen vor der Verwendung eventuell in geräte-spezifische Reagenzgefäße umgefüllt werden. Vermeiden Sie eine Kreuzkontamination von **R1** und **R2**.

Testverfahren

Informationen zur Durchführung bzw. zur Kalibration des Assays finden Sie im Benutzerhandbuch des entsprechenden Analysensystems.

Kalibration

Führen Sie mit den ARK Lamotrigine Calibrators A, B, C, D, E und F eine vollständige 6-Punkt-Kalibration durch und testen Sie jeden Kalibrator in Zweifachbestimmung. Für jede neue Reagenz-Charge ist eine Kalibration erforderlich. Überprüfen Sie die Kalibrationskurve mit mindestens zwei Qualitätskontroll-Konzentrationen, entsprechend dem in Ihrem Labor festgelegten Plan zur Qualitätssicherung. CAL A dient als Nullkalibrator.

Gründe für eine Neukalibration

- Wenn eine neue Reagenz-Charge verwendet wird
- Wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle es erfordern
- Wenn das Standard-Laborprotokoll es erfordert

Qualitätskontrolle (QC)

Jedes Labor sollte eigene Qualitätskontroll-Verfahren für den ARK Lamotrigine Assay etablieren. Alle Vorgaben für die Qualitätskontrolle und alle Messungen sollten unter Berücksichtigung der lokalen, Landes- und Bundesvorschriften oder Akkreditierungsanforderungen befolgt werden.

In der Laborpraxis hat es sich bewährt, mindestens zwei Konzentrationen der Qualitätskontrolle (unterer und oberer medizinischer Entscheidungspunkt) an jedem Tag zu messen, an denen Patientenproben getestet werden bzw. jedes Mal, wenn eine Kalibration durchgeführt wird. Überwachen Sie die Kontrollwerte auf Trends oder Abweichungen. Wenn Sie Trends oder Abweichungen erkennen oder eine Wiederfindung innerhalb des definierten Kontrollbereichs nicht möglich ist, prüfen Sie alle Funktionsparameter entsprechend den Qualitätsverfahren in Ihrem Labor. Kontaktieren Sie den Kundenservice zur weiteren Unterstützung.

Manuelles Verdünnungsprotokoll

Um die Wirkstoffkonzentrationen in Proben zu bestimmen, bei denen die Konzentration höher ist als die obere Bestimmungsgrenze (LoD), verdünnen Sie die Probe mit dem Nullkalibrator (CAL A). Multiplizieren Sie das Testergebnis mit dem Verdünnungsfaktor. Eine Vierfach-Verdünnung wird empfohlen.

$$\text{Manueller Verdünnungsfaktor} = \frac{(\text{Probenvolumen} + \text{Volumen CAL A})}{\text{Probenvolumen}}$$

9 Ergebnisse

Geben Sie Ergebnisse in µg/mL oder µmol/L an. Um Ergebnisse von µg/mL Lamotrigin in µmol/mL Lamotrigin umzurechnen, multiplizieren Sie das Ergebnis in µg/mL mit dem Faktor 3.90. Der Lamotrigin-Wert aus diesem Assay sollte immer zusammen mit anderen klinischen Informationen verwendet werden. Informationen zu eventuell auftretenden Fehlercodes finden Sie im geräte-spezifischen Benutzerhandbuch.

10 Grenzen des Verfahrens

Dieser Test ist für die Nutzung mit Serum oder Plasma vorgesehen, siehe Abschnitt **Probenabnahme und Vorbereitung für die Analyse**. In der Praxis hat es sich allgemein bewährt, das gleiche Verfahren (und die gleiche Matrix) einheitlich für jeden einzelnen Patienten einzusetzen, da möglicherweise Unterschiede zwischen verschiedenen Methoden existieren. Weitere Informationen dazu finden Sie im nachfolgenden Abschnitt **Erwartete Werte**.

11 Erwartete Werte

Der angegebene Referenzbereich für die Wirkstoffkonzentrationen ist lediglich ein Vorschlag für einen unteren Grenzwert, unter dem eine therapeutische Reaktion relativ unwahrscheinlich ist, bzw. einen oberen Grenzwert, bei dessen Überschreitung relativ wahrscheinlich eine

Toxizität bei den untersuchten spezifischen Patientengruppen eintritt. Im allgemeinen sollten Ärzte bei der Anwendung von Referenzbereichen beachten, dass einige Patienten aufgrund individueller Unterschiede dennoch Nutzen aus einer Behandlung ziehen, auch wenn die Serumkonzentrationen außerhalb des Bereichs liegen bzw. Toxizitäten auftreten können, obwohl die Konzentration unterhalb des unteren Referenzbereiches liegt. Die Zeit der Probenabnahme sollte standardisiert werden, so dass Serum-Talspiegel-Konzentrationen unmittelbar vor der nächsten Medikamentengabe, vorzugsweise am Morgen, gemessen werden.

Der therapeutische Bereich für Lamotrigin ist noch nicht gut etabliert. Einige Berichte in der Fachliteratur empfehlen als Sollbereich für Steady-State-Konzentrationen 3 bis 15 µg/mL.²⁻⁵ Es gibt jedoch keine eindeutige Beziehung zwischen den Lamotrigin-Serumkonzentrationen und einer klinischen Reaktion.²⁻⁵ Aufgrund individueller Unterschiede zwischen Patienten und der gleichzeitigen Gabe anderer Medikamente wurden erhebliche Überschneidungen der Lamotrigin-Konzentrationen zwischen Serum-Respondern und Non-Respondern sowie zwischen Serumspiegeln beobachtet, die mit Anfallskontrolle und unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sind.¹⁻¹⁴ In einer Studie lag die höchste mittlere Serumkonzentration (Talspiegel) bei 8.8 µg/mL. In einer anderen berichteten weniger als 15% der Patienten über Nebenwirkungen bei Serumkonzentrationen unter 10 µg/mL.¹⁵ Leichte bis moderate Nebenwirkungen treten häufiger bei Patienten mit Lamotrigin-Konzentrationen über 15 µg/mL auf.^{2,5,14}

Begleitmedikationen verändern den Abbau von Lamotrigin, wobei Enzyminduktoren den Abbau beschleunigen und Valproinsäure ihn verzögert.¹⁶ Die Lamotrigine Clearance ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen^{17,18} und bei älteren Menschen leicht verringert.¹⁸ Während der Schwangerschaft kann die Clearance erhöht sein,¹⁹⁻²² allerdings wird dies kompensiert bei Frauen, die zusätzlich mit Valproinsäure behandelt werden.²⁰ Von akuten Überdosierungen mit Serumkonzentrationen von über 40 µg/mL (156 µmol/L) wurde ebenfalls berichtet.^{23,24}

Lamotrigin-Konzentrationen sollten nicht das einzige Hilfsmittel im therapeutischen Medikamenten-Management sein. Der Test sollte zusammen mit Informationen aus klinischen Untersuchungen und anderen diagnostischen Verfahren verwendet werden. Klinikärzte sollten ihre Patienten bei Beginn der Therapie und Dosisanpassungen sorgfältig überwachen. Mehrfache Messungen des Lamotrigin-Wertes können erforderlich sein.

12 Spezifische Leistungsmerkmale

Die folgenden Leistungsmerkmale wurden auf einem Analysensystem vom Typ Roche/Hitachi 917 ermittelt. Jedes Labor ist selbst dafür verantwortlich, die Performance anhand der für das laboreigene Analysensystem festgelegten Geräteparameter zu überprüfen.

Sensitivität

Quantifizierungsgrenze (Limit of Quantitation, LOQ)

Die LOQ für den ARK Lamotrigine Assay wurde gemäß CLSI Protokoll EP17-A bestimmt und ist als die niedrigste Konzentration definiert, bei der eine akzeptable Inter-Assay-Präzision und Wiederfindung beobachtet wurde ($\leq 20\%$ VK bei einer Wiederfindung von $\pm 15\%$). Die LOQ wurde mit $0.85 \mu\text{g/mL}$ bestimmt. Sie ist abhängig von der gerätespezifischen Performance.

Messbereich

Der Messbereich des Assays liegt zwischen 0.85 und $40.00 \mu\text{g/mL}$. Messergebnisse unterhalb dieses Bereichs sollten angegeben werden als $<0.85 \mu\text{g/mL}$ oder als kleiner als die gerätespezifische untere LOQ, die in Ihrem Labor ermittelt wurde. Messergebnisse oberhalb dieses Bereichs sollten angegeben werden als $>40.00 \mu\text{g/mL}$ oder als größer als die gerätespezifische obere LOQ, die in Ihrem Labor ermittelt wurde.

Wiederfindung

Die Genauigkeit (analytische Wiederfindung) wurde durch Dotierung von konzentriertem Lamotrigin in Lamotrigin-freies Humanserum bestimmt. Eine konzentrierte Stocklösung mit hochreinem Lamotrigin wurde gravimetrisch Lamotrigin-freiem Humanserum zugesetzt, um Wirkstoffkonzentrationen über den gesamten Messbereich zu erhalten. Sechs Replikate jeder Probe wurden auf einem klinisch-chemischen Analysensystem gemessen. Aus den Ergebnissen wurde der Mittelwert gebildet, mit der Zielkonzentration verglichen und die prozentuale Wiederfindung berechnet. Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

$$\text{Wiederfindung in \%} = 100 \times \frac{\text{Mittlere wiedergefundene Konzentration}}{\text{Theoretische Konzentration}}$$

Theoretische Konzentration ($\mu\text{g/mL}$)	Mittlere wiedergefundene Konzentration	Prozentuale Wiederfindung
---	--	---------------------------

	(µg/mL)	
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

Mittlere prozentuale Wiederfindung: 99.2

Linearität

Gemäß CLSI/NCCLS Protokoll EP6-A wurden Linearitätsstudien durchgeführt. Eine Serumprobe mit 48.00 µg/mL wurde hergestellt und proportional mit Lamotrigin-freiem Humanserum verdünnt. Die Lamotrigin-Konzentrationen lagen zwischen 1.00 und 48.00 µg/mL. Die Linearität bei spezifischen Verdünnungen galt als akzeptabel, wenn die prozentuale Differenz zwischen den prognostizierten Regressionswerten 1. und 2. Ordnung bei ±10% lag. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Geschätzter Wert (µg/mL)	Ergebnisse (µg/mL)	Prognostizierte Ergebnisse 1. Ordnung	Prognostizierte Ergebnisse 2. Ordnung	% Differenz
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

*Konzentration oberhalb des Messbereichs

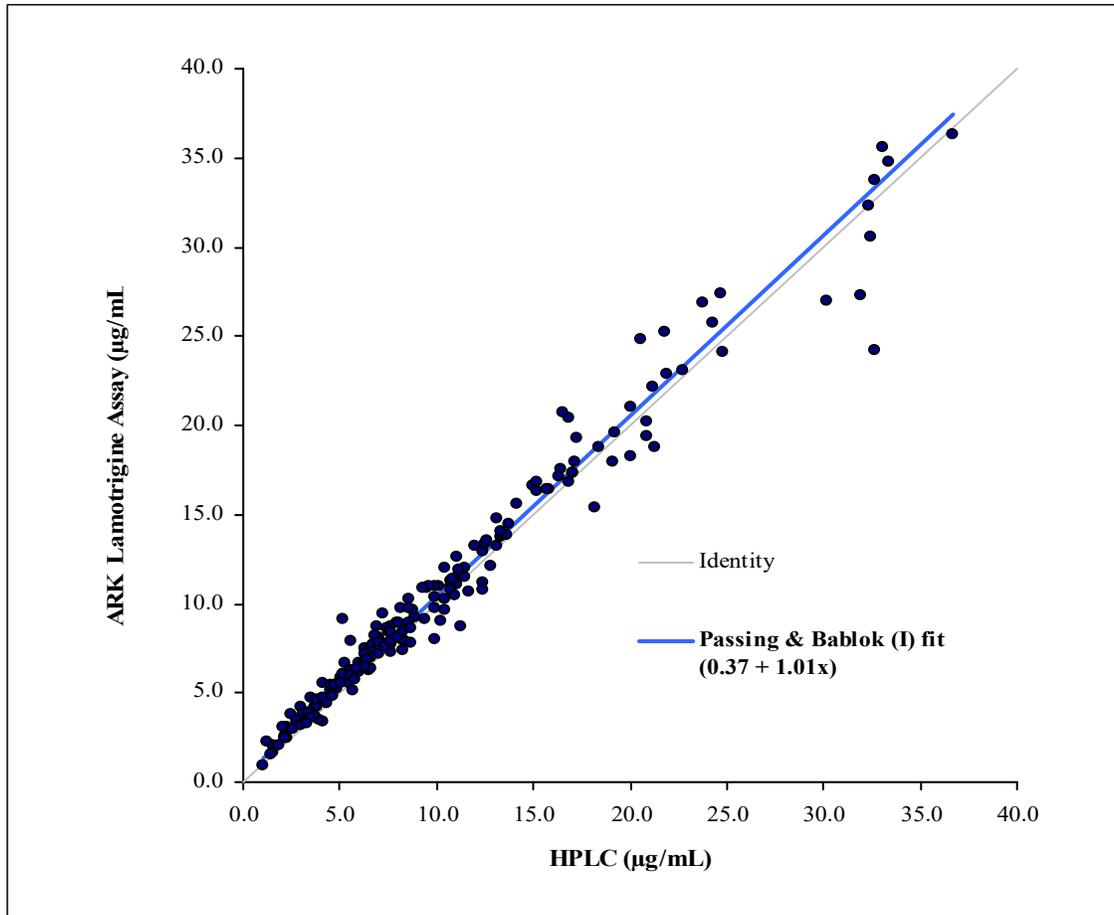
Methodenvergleich

Gemäß CLSI/NCCLS Protokoll EP9-A2 wurden Korrelationsstudien durchgeführt. Die Ergebnisse des ARK Lamotrigine Assays wurden mit Ergebnissen eines Hochleistungs-Flüssig-Chromatographie-Systems (HPLC, Studie 1) und einem turbidimetrischen Immunoassay (Studie 2) verglichen.

Studie 1

Die Lamotrigin-Konzentrationen bei der HPLC-Messung lagen zwischen 1.00 und 36.70 µg/mL. Die ARK Lamotrigin-Werte lagen zwischen 0.97 und 36.32 µg/mL. Die Ergebnisse der Passing-Bablok²⁵ Regressionsanalyse für diese Studie werden nachstehend gezeigt, bei einem Konfidenzintervall von 95%.

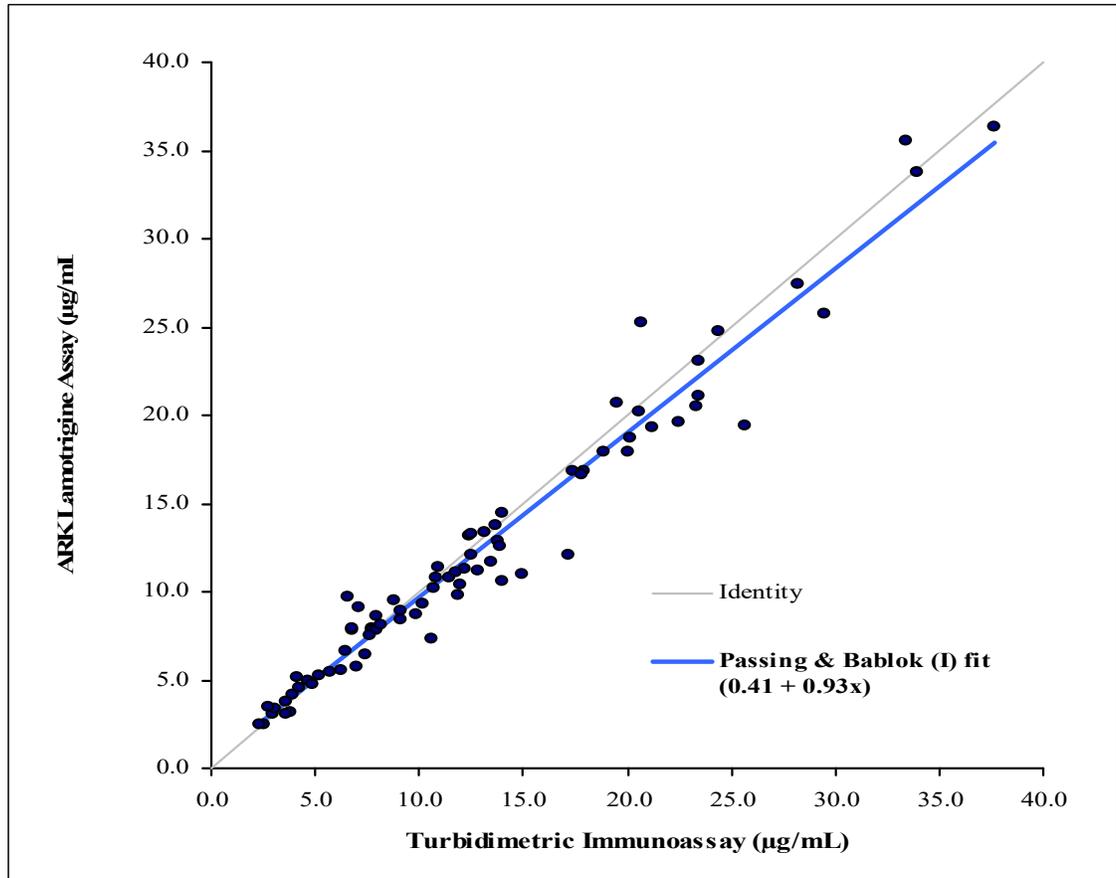
Steigung	1.01	(0.99 bis 1.03)
y-Schnittpunkt	0.37	(0.22 bis 0.55)
Korrelationskoeffizient (r^2)	0.97	(0.96 bis 0.98)
Anzahl Proben	193	



Studie 2

Die Lamotrigin-Konzentrationen mit dem turbidimetrischen Immunoassay lagen zwischen 2.28 µg/mL und 37.70 µg/mL. Die ARK Lamotrigin-Werte lagen zwischen 2.51 und 36.32 µg/mL. Nachfolgend werden die Ergebnisse der Passing-Bablok²⁵ Regressionsanalyse für diese Studie gezeigt (mit einem Konfidenzintervall von 95%).

Steigung	0.93	(0.89 bis 0.97)
y-Schnittpunkt	0.41	(0.07 bis 0.74)
Korrelationskoeffizient (r ²)	0.96	(0.94 bis 0.97)
Anzahl Proben	77	



Präzision

Die Präzision wurde gemäß CLSI/NCCLS Protokoll EP5-A2 bestimmt. Für die Studie wurden Lamotrigin-Kontrollen mit drei verschiedenen Konzentrationen sowie drei Pools aus Humanserumproben verwendet. Jeder Level wurde in Vierfachbestimmung zweimal pro Tag über 20 Tage gemessen. Zwischen den Messläufen eines Tages lagen mindestens zwei Stunden. Within-run, von Tag zu Tag, Gesamt SD und % VK wurden berechnet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Akzeptanzkriterien: $\leq 10\%$ Gesamt-VK.

Probe	N	Mittelwert (µg/mL)	Within Run		Between Day		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
ARK Lamotrigine Control								
LOW	160	2.08	0.07	3.4	0.05	2.5	0.08	4.1
MID	160	11.70	0.42	3.6	0.28	2.4	0.49	4.2
HIGH	160	24.23	0.99	4.1	1.06	4.4	1.47	6.1

Kalibrator/Kontroll-Matrix	40	38.04	2.05	5.4	0.95	2.5	2.27	6.0
Humanserum								
LOW	160	2.41	0.08	3.5	0.09	3.7	0.12	5.2
MID	160	10.75	0.41	3.8	0.42	3.9	0.59	5.5
HIGH	160	25.84	1.33	5.2	1.12	4.3	1.88	7.3
Gepooltes Humanserum	40	38.24	2.78	7.3	0.61	1.6	3.38	8.8

Störende Substanzen

Gemäß CLSI/NCCLS Protokoll EP7-A2 wurden Interferenz-Studien durchgeführt. Klinisch hohe Konzentrationen der folgenden potentiell störenden Substanzen wurden in Serum mit bekannten Lamotrigin-Konzentrationen (ca. 3 bis 15 µg/mL) analysiert. Jede Probe wurde mit dem ARK Lamotrigine Assay gemessen, gemeinsam mit einer Lamotrigin-Serumkontrolle. Bei der Lamotrigin-Bestimmung ergab sich in Gegenwart der störenden Substanzen bei den getesteten Konzentrationen ein Fehlerbereich von ≤10%

Störende Substanz	Konzentration der störenden Substanz	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Lamotrigin	15 µg/mL Lamotrigin
Albumin	12 g/dL	101.5	103.4
Bilirubin - konjugiert	70 mg/dL	93.6	102.6
Bilirubin - unkonjugiert	70 mg/dL	97.1	105.0
Cholesterin	623 mg/dL	98.9	103.8
Gamma-Globulin	12 g/dL	106.8	104.4
Hämoglobin	1000 mg/dL	98.2	97.0
Intralipid®	1000 mg/dL	94.5	94.3
Rheumafaktor	1100 IU/mL	107.3	108.9
Triglyceride	618 mg/dL	101.7	104.0
Harnsäure	30 mg/dL	101.0	99.6

Spezifität

Der Hauptmetabolit von Lamotrigin, Medikamente, die routinemäßig zusammen mit Lamotrigin verabreicht werden, sowie andere anti-epileptische Wirkstoffe wurden getestet, um zu ermitteln, ob diese Verbindungen die Quantifizierung von Lamotrigin-Konzentrationen mit

dem ARK Lamotrigine Assay beeinträchtigen. Hohe Konzentrationen dieser Substanzen wurden Serumpools mit niedrigen (3 µg/mL) und hohen (15 µg/mL) therapeutischen Lamotrigin-Konzentrationen zugesetzt. Die Proben wurden analysiert und die Lamotrigin-Konzentration in der Probe mit der Störsubstanz mit der der Serumkontrolle verglichen.

Metaboliten

Lamotrigin wird vor allem durch UDP-Glucuronyltransferase abgebaut und bildet ein pharmakologisch inaktives Abbauprodukt, 2-N-Glucuronid.²⁶⁻²⁸ Durch HPLC-Analyse und Kapillar-Elektrophorese konnte Lamotrigin-2-N-Methyl in Humanplasma detektiert werden.^{27,28} Auch andere Nebenmetaboliten wie Lamotrigin-2-N-Oxid und Lamotrigin-5-N-Glucuronid wurden postuliert.²⁶ Die Metaboliten Lamotrigin-2-N-Glucuronid, Lamotrigin-2-N-Methyl sowie Lamotrigine-2-N-Oxid wurden auf Kreuzreaktivität getestet. Zwei getrennte Proben mit jeweils niedrigen und hohen Lamotrigin-Konzentrationen von 3 bzw. 15 µg/mL wurden mit diesen Metaboliten dotiert.

Metabolit*	Metabolit-Konzentration (µg/mL)	Kreuzreaktivität in %	
		Lamotrigin (3 µg/mL)	Lamotrigin (15 µg/mL)
Lamotrigin-2-N-Glucuronid	50.0	2.41	1.86
	25.0	2.57	1.09
	12.5	2.91	1.92
	9.0	2.15	1.57
Lamotrigin-2-N-Methyl	400.0	0.04	0.21
	200.0	0.07	0.02
	80.0	0.10	0.24
Lamotrigin-2-N-Oxid	80.0	3.69	3.63
	40.0	3.94	3.64
	20.0	3.72	3.14
	10.0	3.88	1.30

* Laut Fachliteratur gibt es Hinweise auf die Existenz von Nebenmetaboliten in Humanplasma.²⁵

Medikament mit Kreuzreaktivität

Die Kreuzreaktivität des Antikörpers auf Trimethoprim wurde bei der folgenden Konzentration getestet. Eine hohe Konzentration wurde normalem Humanserum mit bekannten Lamotrigin-Konzentrationen hinzugefügt (ca. 3 und 15 µg/mL) und zusammen mit einer Serumkontrolle getestet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Trimethoprim (µg/mL)	Kreuzreaktivität in %		Prozentuale Wiederfindung	
	Lamotrigin (3 µg/mL)	Lamotrigin (15 µg/mL)	Lamotrigin (3 µg/mL)	Lamotrigin (15 µg/mL)
40.0	4.4	3.0	156.0	108.0

Bei der Interpretation der ARK Lamotrigin-Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, ob der Patient gleichzeitig mit Trimethoprim therapiert wird.

Einfluss anderer Medikamente

Der Lamotrigin-spezifische Antikörper zeigte keine Kreuzreaktivität mit den meisten anderen Antiepileptika oder gleichzeitig verordneten Medikamenten. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit Lamotrigin können hohe Trimethoprim-Konzentrationen stören. Hohe Konzentrationen jeder Substanz wurden normalem Humanserum mit bekannten Lamotrigin-Konzentrationen zugesetzt (ungefähr 3 und 15 µg/mL) und zusammen mit einer Lamotrigin-Serumkontrolle analysiert. Die Lamotrigin-Messung ergab in Gegenwart der Wirkstoffverbindungen bei den getesteten Konzentrationen einen Fehlerbereich von ≤10%.

Substanz	Getestete Konzentration (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Lamotrigin	15 µg/mL Lamotrigin
Acetaminophen	200	103.7	99.1
Acetazolamid	100	101.2	99.2
Acetylsalicylsäure	1000	100.8	100.7
Amikacin	100	95.7	97.0
Amitriptylin	20	99.0	97.9
Amoxapin	40	104.7	101.2
Amphotericin B	100	94.0	91.6
Ampicillin	100	97.7	94.1
Ascorbinsäure	100	98.5	94.4
Baclofen	100	95.8	90.9

Substanz	Getestete Konzentration (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Lamotrigin	15 µg/mL Lamotrigin
Bupropion	40	98.8	106.2
Carbamazepin	120	104.3	103.2
Carbamazepin- 10, 11 epoxid	120	101.7	99.0
10-Hydroxy carbamazepin	100	96.2	94.3
Chloramphenicol	250	103.7	98.4
Chlorpromazin	20	97.2	95.0
Citalopram	20	98.0	97.5
Clobazam	100	103.4	105.6
Clonazepam	20	97.6	96.4
Cyclosporin A	40	101.7	99.4
Diazepam	20	101.1	97.7
Digoxin	80	103.4	97.6
Doxepin	20	101.6	103.1
Erythromycin	200	103.6	103.9
Ethanol	4000	94.0	98.2
Ethotoin	100	101.3	101.9
Ethosuximid	250	101.0	96.4
Felbamat	250	103.0	101.4
Fluoxetin	20	102.2	97.0
Furosemid	100	99.8	97.1
Gabapentin	200	103.8	98.1
Gentamicin	100	99.8	98.6
Haloperidol	20	104.1	100.3
Heparin	200 U/mL	99.0	100.5
Ibuprofen	500	101.6	96.2
Imipramin	20	99.6	97.7
Kanamycin B	200	98.5	100.5
Koffein	100	101.3	103.2
Levetiracetam	400	103.6	101.9
Lidocain	100	101.6	101.8

Substanz	Getestete Konzentration (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Lamotrigin	15 µg/mL Lamotrigin
Lincomycin	1000	106.0	99.7
Mephenytoin	100	95.7	103.9
Mesoridazin	40	97.6	101.7
Methicillin	250	95.2	99.4
Naproxen	600	97.3	104.8
Neomycin	1000	100.8	101.6
Niacin	100	97.8	105.8
Nitrazepam	20	101.5	103.9
Nortriptylin	20	96.6	104.9
Olanzapin	20	99.5	102.2
Oxcarbazepin	200	97.3	100.5
Paroxetin	40	101.6	100.0
2-Phenyl-Ethyl- Malonamid (PEMA)	1000	100.1	100.9
Penicillin V	100	100.4	101.4
Perphenazin	100	99.5	103.2
Phenobarbital	200	101.0	98.9
Phenytoin	200	100.0	100.8
Pregabalin	200	99.6	98.4
Primidon	100	98.7	102.5
Procainamid	100	100.6	101.9
Prochlorperazin	40	99.4	90.3
Ranitidin	100	104.0	97.8
Rifampin	100	101.6	97.7
Risperidon	20	98.0	100.2
Sertralin	100	101.5	101.9
Spectinomycin	100	97.7	103.1
Stiripentol	100	102.3	101.6
Sulfamethoxazol	400	99.2	99.2
Theophyllin	200	98.7	97.9
Thioridazin	20	102.9	101.3

Substanz	Getestete Konzentration (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Lamotrigin	15 µg/mL Lamotrigin
Tiagabin	200	100.9	97.8
Tobramycin	100	98.8	96.9
Topiramat	250	100.3	96.7
Valproinsäure	600	100.8	96.8
Vancomycin	250	96.5	95.0
Vigabatrin	150	97.8	101.0
Zonisamid	400	97.9	99.6

13 Literaturnachweise

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 Markenzeichen

ARKTM ist ein Markenzeichen von **ARK** Diagnostics, Inc.
Alle anderen Marken- oder Produktnamen sind Warenzeichen der entsprechenden Markeninhaber.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Überarbeitet November 2023
1600-0179-00DE Rev 06