

## ARK™ Lamotrigine Assay

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo di ARK Diagnostics, Inc. prima di effettuare il dosaggio ARK Lamotrigine Assay ed attenersi scrupolosamente alle istruzioni ivi riportate. L'affidabilità dei risultati analitici è garantita soltanto se le istruzioni del foglietto illustrativo vengono seguite attentamente.

### Servizio Clienti

 **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



Emergo Europe  
 Westervoortsedijk 60  
 6827 AT Arnhem  
 Paesi Bassi



MedEnvoy Switzerland  
 Gotthardstrasse 28  
 6302 Zug  
 Svizzera

### Legenda dei simboli utilizzati

	Codice del lotto	 YYYY-MM-DD	Utilizzare entro/Data di scadenza
	Numero di catalogo		Fabbricante
	Mandatario		Marchio CE
	Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i>		Limiti di temperatura
	Consultare le istruzioni per l'uso	 	Reagente 1/Reagente 2
<b>Rx Only</b>	Uso consentito esclusivamente su prescrizione		

## **1 Denominazione**

**ARK<sup>TM</sup> Lamotrigine Assay**

## **2 Finalità d'uso**

ARK Lamotrigine Assay è un immunodosaggio enzimatico omogeneo previsto per la determinazione quantitativa di lamotrigina in campioni di siero o plasma umano con analizzatori di chimica clinica automatizzati. Le concentrazioni di lamotrigina possono essere di ausilio nella gestione dei pazienti trattati con tale farmaco.

## **3 Riassunto e spiegazione del test**

La lamotrigina (LAMICTAL<sup>®</sup>, 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina) è un farmaco anticonvulsivante approvato per il trattamento dell'epilessia; viene spesso prescritta in monoterapia o nell'ambito di una terapia antiepilettica multifarmaco.<sup>1</sup>

## **4 Principi del metodo**

ARK Lamotrigine Assay è un immunodosaggio omogeneo basato sul principio di competizione tra la lamotrigina presente nel campione e la lamotrigina marcata con l'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) per il legame con il reagente anticorpo. Quando quest'ultimo si lega all'anticorpo, l'attività enzimatica diminuisce. In presenza di lamotrigina nel campione, l'attività enzimatica aumenta ed è direttamente proporzionale alla concentrazione di lamotrigina. L'enzima attivo converte il coenzima nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) in NADH, misurato spettrofotometricamente come velocità di cambiamento dell'assorbanza. La G6PDH nel siero endogeno non interferisce con i risultati poiché il coenzima NAD agisce unicamente con l'enzima batterico usato nel dosaggio.

## 5 Reagenti

REF	Descrizione del prodotto	Quantità/Volume
5023-0001-00	<b>ARK Lamotrigine Assay</b> <b>Reagente R1 – Anticorpo/Substrato</b> Anticorpi policlonali di coniglio anti-lamotrigina, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, conservanti e stabilizzanti	1 x 28 mL
	<b>Reagente R2 – Enzima</b> Lamotrigina marcata con G6PDH batterica, tampone, sieroalbumina bovina, conservanti e stabilizzanti	1 x 14 mL

### Manipolazione e conservazione dei reagenti

I reagenti ARK Lamotrigine Assay vengono forniti in stato liquido, pronti per l'uso e possono essere utilizzati immediatamente dopo essere stati tolti dal frigorifero. Prima dell'uso, i reagenti devono essere conservati a 2-8°C, in posizione verticale e chiusi ermeticamente con il tappo. Se conservati secondo le istruzioni, i reagenti si mantengono stabili fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta. Non congelare i reagenti. Evitare l'esposizione prolungata a temperature superiori a 32°C.

**Se i reagenti non vengono conservati correttamente, le prestazioni del dosaggio possono risultare compromesse.**

## 6 Avvertenze e precauzioni

- Per uso **diagnostico in vitro**. Solo su prescrizione medica.
- I reagenti **R1** e **R2** sono forniti come kit combinato e non devono essere utilizzati in modo intercambiabile con i reagenti contrassegnati da numeri di lotto differenti.

## 7 Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi

- Va utilizzato un campione di siero o di plasma. Per garantire la riproducibilità dei risultati, si raccomanda di utilizzare la stessa matrice di campioni per i singoli pazienti. Un campione in condizioni di equilibrio dinamico, con livelli minimi (pre-dose) è in genere ritenuto il più idoneo per il monitoraggio terapeutico della lamotrigina. Annotare l'ora del prelievo di sangue dall'ultima dose.
- Non è possibile usare sangue intero. Con questo dosaggio possono essere utilizzati i seguenti anticoagulanti:
  - eparina di sodio
  - eparina di litio
  - EDTA di potassio

- **NON UTILIZZARE GEL SEPARATORI.** Il prelievo di sangue deve essere eseguito utilizzando provette dedicate compatibili per l'uso con il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM).
- Evitare la formazione di schiuma e ripetuti cicli di congelamento/scongelo per assicurare l'integrità del campione da quando viene prelevato fino a quando viene sottoposto al test.
- La fibrina, i globuli rossi ed altre sostanze particolose possono dare luogo a risultati errati. Assicurare un'adeguata centrifugazione.
- I campioni chiarificati possono essere conservati fino a una settimana a 2-8°C. Se il test verrà eseguito oltre questo intervallo di tempo, i campioni possono essere conservati congelati ( $\leq -10^{\circ}\text{C}$ ) fino a quattro settimane prima di essere sottoposti all'analisi (criterio di accettazione  $\pm 10\%$ ). Ridurre al minimo i cicli di congelamento-scongelo. Le prove condotte hanno evidenziato che i campioni resistono a 3 cicli di congelamento-scongelo, se conservati a  $-20^{\circ}\text{C}$ .
- **Trattare tutti i campioni dei pazienti come potenzialmente infettivi.**

## 8 Procedura

### Materiali forniti

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

### Materiali necessari – forniti a parte

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

Controlli di qualità – ARK Lamotrigine Control – **REF** 5023-0003-00

### Strumenti

È possibile che i reagenti **R1** e **R2** debbano essere trasferiti in un contenitore del reagente specifico per l'analizzatore, prima dell'uso. Evitare la contaminazione crociata tra **R1** e **R2**.

### Sequenza analitica

Per l'esecuzione o la calibrazione del dosaggio fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

### Calibrazione

Eseguire la procedura di calibrazione completa (a 6 punti) utilizzando i calibratori ARK Lamotrigine Calibrator A, B, C, D, E e F; analizzare i calibratori in duplicato. È necessario eseguire la calibrazione ogni qualvolta venga utilizzato un kit di reagenti con un nuovo numero di lotto. Verificare la curva di calibrazione con almeno due livelli dei controlli di qualità, conformemente al piano per l'assicurazione della qualità stabilito dal proprio laboratorio. CAL A è il bianco di calibrazione.

### **Quando ripetere la calibrazione**

- Ogni qualvolta venga utilizzato un nuovo numero di lotto dei reagenti
- Se indicato dai risultati del controllo di qualità
- Se richiesto dai protocolli di laboratorio standard

### **Controllo di qualità (CQ)**

Spetta ai laboratori stabilire le procedure CQ per il dosaggio ARK Lamotrigine Assay. Tutti i controlli di qualità e i test devono essere eseguiti in conformità alle disposizioni locali e/o nazionali o ai requisiti per l'accreditamento.

Le buone pratiche di laboratorio prevedono l'analisi di almeno due livelli di controlli di qualità (punti decisionali medici basso ed elevato) ogniqualvolta vengono analizzati i campioni del paziente e quando viene eseguita la calibrazione. Esaminare i valori dei controlli per individuare eventuali tendenze o variazioni. Qualora vengano rilevate tendenze o scostamenti, o se il recupero del controllo non rientra nel range specificato, controllare tutti i parametri operativi conformemente alle procedure di qualità del laboratorio clinico. Contattare il Servizio Clienti per assistenza.

### **Protocollo di diluizione manuale**

Per ottenere una stima dei livelli di lamotrigina nei campioni contenenti concentrazioni oltre il limite superiore di quantificazione, diluire manualmente i campioni con il calibratore zero (CAL A). Moltiplicare il risultato ottenuto dal dosaggio per il fattore di diluizione. Si consiglia un fattore di diluizione 1:4.

Fattore di diluizione manuale =  $\frac{\text{volume di campione} + \text{volume di CAL A}}{\text{volume di campione}}$

## **9 Risultati**

Riportare i risultati espressi nelle unità µg/mL o µmol/L. Per convertire i risultati da µg/mL lamotrigina a µmol/L lamotrigina, moltiplicare µg/mL per 3,90. Il valore di lamotrigina ottenuto con questo dosaggio deve essere utilizzato congiuntamente ad altre informazioni cliniche. Per eventuali codici di errore dei risultati fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

## 10 Limiti della procedura

Questo dosaggio è previsto per l'uso unicamente con siero o plasma; fare riferimento alla sezione "**Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi**". È generalmente buona norma utilizzare sempre lo stesso metodo (e la stessa matrice) per il singolo paziente a causa della possibile variabilità da metodo a metodo. Consultare la sezione "**Valori previsti**" sottostante.

## 11 Valori previsti

Il range di riferimento delle concentrazioni di farmaco indicato implica soltanto un limite inferiore sotto al quale è relativamente improbabile che si abbia una risposta terapeutica e un limite superiore sopra il quale è relativamente probabile che si abbia tossicità nella popolazione di pazienti specifica oggetto di studio. In linea generale, i medici che utilizzano range di riferimento come questi devono ricordare che, alla luce delle variazioni individuali, i pazienti possono ottenere benefici terapeutici con concentrazioni sieriche di farmaco al di fuori di tali range e la tossicità si può manifestare a livelli inferiori al limite inferiore del range di riferimento. L'ora del prelievo deve essere standardizzata di modo che i livelli minimi di concentrazione sierica siano misurati immediatamente prima della dose successiva, preferibilmente al mattino.

Un range terapeutico per la lamotrigina non è stato ben definito. Alcuni rapporti nella letteratura specializzata suggeriscono un range bersaglio pari a 3-15 µg/mL per le concentrazioni in equilibrio dinamico.<sup>2-5</sup> Non esiste tuttavia una chiara relazione tra le concentrazioni sieriche di lamotrigina e la risposta clinica.<sup>2-5</sup> A causa delle differenze individuali tra pazienti e dei farmaci simultaneamente assunti, si è osservata una notevole sovrapposizione nelle concentrazioni di lamotrigina tra i campioni sierici provenienti da pazienti responder e quelli provenienti da pazienti non responder, come pure tra i livelli sierici dei pazienti in cui è stato ottenuto un controllo delle crisi epilettiche e di quelli che invece hanno manifestato eventi avversi.<sup>1-14</sup> In uno studio, il livello sierico medio più elevato (prima dell'assunzione della dose successiva) refertato è stato di 8,8 µg/mL, e meno del 15% dei pazienti ha esibito un evento avverso a concentrazioni sieriche inferiori a 10 µg/mL.<sup>15</sup> Eventi avversi da leggeri a moderati sono più comunemente associati ai pazienti con concentrazioni di lamotrigina superiori a 15 µg/mL.<sup>2,5,14</sup>

I farmaci somministrati in concomitanza influenzano la clearance della lamotrigina con gli induttori enzimatici che aumentano e l'acido valproico che riduce la clearance.<sup>16</sup> La clearance della lamotrigina è maggiore nei bambini che negli adulti<sup>17,18</sup> ed è moderatamente ridotta negli anziani.<sup>18</sup> La

clearance può aumentare durante la gravidanza,<sup>19-22</sup> ma tale aumento può essere limitato con l'assunzione simultanea di acido valproico.<sup>20</sup> Sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto associati a livelli sierici superiori a 40 µg/mL (156 µmol/L).<sup>23,24</sup>

Il dosaggio delle concentrazioni di lamotrigina non deve costituire l'unico strumento per la gestione terapeutica del farmaco. Il dosaggio deve essere usato unitamente alle informazioni ottenute mediante valutazioni cliniche e altre procedure diagnostiche. Il personale medico deve monitorare attentamente i pazienti durante la fase iniziale della terapia e nel corso delle regolazioni del dosaggio. È possibile che siano necessarie più misurazioni della lamotrigina.

## 12 Caratteristiche specifiche di prestazione

Le caratteristiche di prestazione illustrate di seguito sono state ottenute con un sistema Roche/Hitachi 917. Ciascun laboratorio è tenuto a verificare le prestazioni usando i parametri stabiliti per il proprio analizzatore.

### **Sensibilità**

#### Limite di quantificazione (LOQ)

Il LOQ del dosaggio ARK Lamotrigine Assay è stato determinato secondo le linee guida del protocollo CLSI EP17-A ed è definito come la concentrazione più bassa alla quale si osservano una precisione e un recupero inter-dosaggi accettabili (CV ≤20% con recupero ±15%). Il LOQ è risultato pari a 0,85 µg/mL e può dipendere dalle prestazioni specifiche dell'analizzatore.

### **Range di dosaggio**

Il range del dosaggio è compreso tra 0,85 e 40,00 µg/mL. Riportare i risultati inferiori a questo range come <0,85 µg/mL o come inferiori al limite di quantificazione (LOQ) inferiore specifico dell'analizzatore stabilito nel proprio laboratorio. Riportare i risultati superiori a questo range come >40,00 µg/mL o come superiori al limite di quantificazione (LOQ) superiore specifico dell'analizzatore stabilito nel proprio laboratorio.

## Recupero

L'accuratezza (recupero analitico) è stata verificata aggiungendo la lamotrigina concentrata al siero umano negativo per la lamotrigina. Un concentrato stock di lamotrigina purissima è stato aggiunto volumetricamente a siero umano negativo per la lamotrigina, per ottenere le concentrazioni di farmaco dell'intervallo del dosaggio. Sei replicati di ciascun campione sono stati analizzati su un analizzatore di chimica clinica automatizzato. È stata calcolata la media dei risultati, che sono stati confrontati con la concentrazione target e con il recupero percentuale calcolato. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante.

$$\text{Recupero (\%)} = 100 \times \frac{\text{concentrazione recuperata media}}{\text{concentrazione teorica}}$$

Concentrazione teorica (µg/mL)	Concentrazione recuperata media (µg/mL)	Recupero (%)
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

Recupero medio (%): 99,2

## Linearità

Sono stati condotti degli studi di linearità, come raccomandato nel protocollo EP6-A del CLSI/NCCLS. È stato preparato un campione di siero di 48,00 µg/mL e sono state eseguite delle diluizioni proporzionali con siero umano negativo per la lamotrigina. Le concentrazioni di lamotrigina sono risultate comprese tra 1,00 e 48,00 µg/mL. La linearità a diluizioni specifiche è stata considerata accettabile se la differenza percentuale era pari al ±10% rispetto al valore di regressione del 1° e del 2° ordine previsto. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante.

<b>Valore stimato (µg/mL)</b>	<b>Risultati (µg/mL)</b>	<b>Risultati previsti 1° ordine</b>	<b>Risultati previsti 2° ordine</b>	<b>Differenza (%)</b>
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 concentrazione è maggiore del limite riportabile.

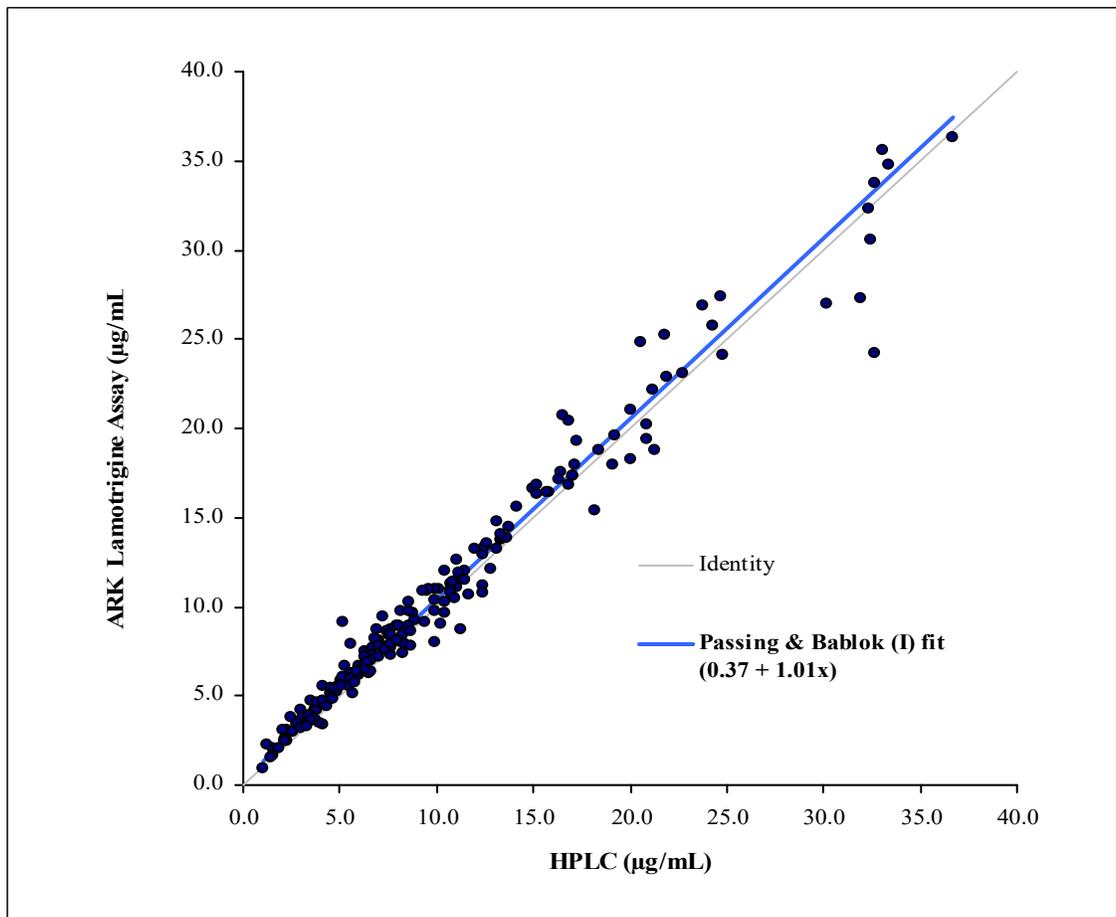
### **Confronto dei metodi**

Sono stati eseguiti degli studi di correlazione usando il protocollo EP9-A2 del CLSI/NCCLS. I risultati del dosaggio ARK Lamotrigine Assay sono stati confrontati con i risultati ottenuti con la cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC, studio 1) e con un immunodosaggio turbidimetrico (studio 2).

### Studio 1

Le concentrazioni di lamotrigina ottenute con il metodo HPLC variavano da 1,00 a 36,70 µg/mL. I valori ARK Lamotrigine erano compresi tra 0,97 e 36,32 µg/mL. I risultati dell'analisi di regressione di Passing-Bablok<sup>25</sup> dello studio sono illustrati di seguito (con intervallo di confidenza al 95%).

Pendenza	1,01	(0,99 - 1,03)
Intercetta y	0,37	(0,22 - 0,55)
Coefficiente di correlazione (r <sup>2</sup> )	0,97	(0,96 - 0,98)
Numero di campioni	193	



**ARK Lamotrigine Assay (µg/mL) = Dosaggio ARK Lamotrigine (µg/mL)**

*[pls. replace dot with comma in the graphc above]*

Identity= Identità

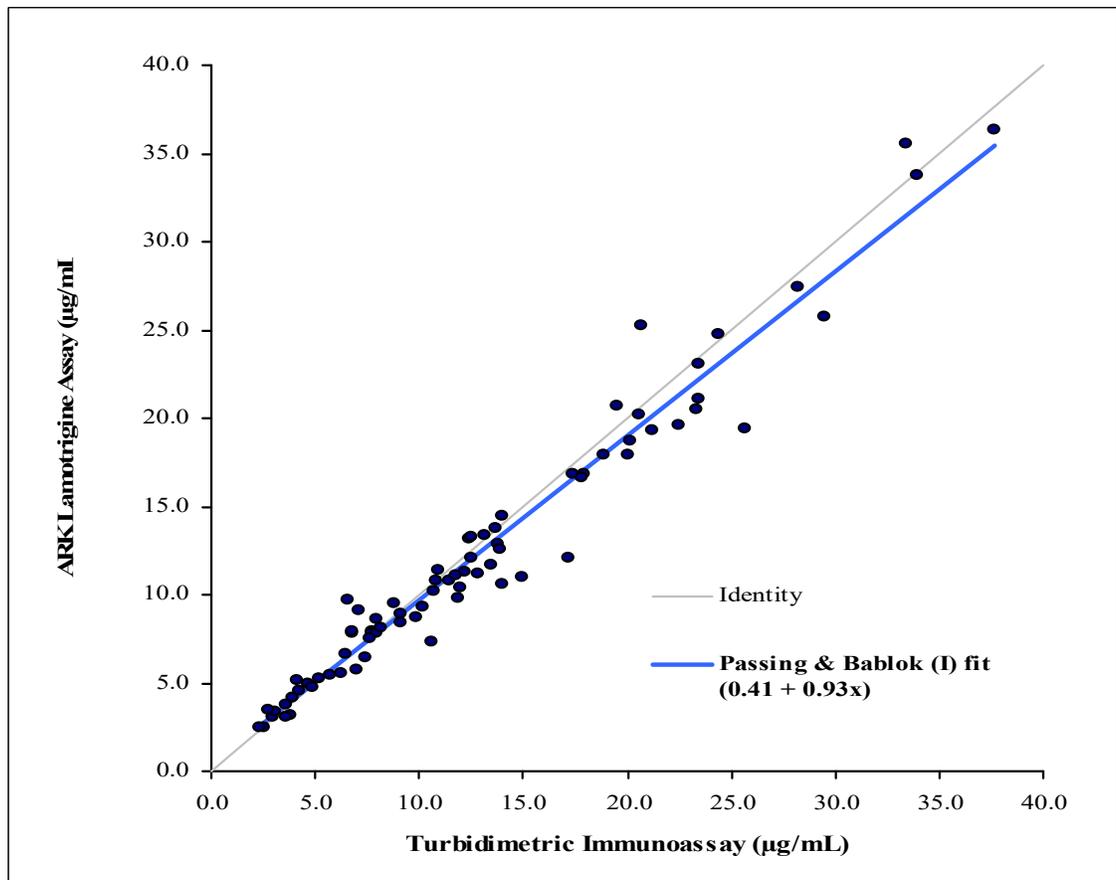
**Passing & Bablok (I) fit (0.37 + 1.01x) = Fittaggio Passing-Bablok (I) (0,37 + 1,01x)**

**HPLC (µg/mL) = HPLC (µg/mL)**

Studio 2

Le concentrazioni di lamotrigina ottenute con l'immunodosaggio turbidimetrico variavano da 2,28 µg/mL a 37,70 µg/mL. I valori ARK Lamotrigine erano compresi tra 2,51 e 36,32 µg/mL. I risultati dell'analisi di regressione di Passing-Bablok<sup>25</sup> dello studio sono illustrati di seguito (con intervallo di confidenza al 95%).

Pendenza	0,93	(0,89 - 0,97)
Intercetta y	0,41	(0,07 - 0,74)
Coefficiente di correlazione (r <sup>2</sup> )	0,96	(0,94 - 0,97)
Numero di campioni	77	



**ARK Lamotrigine Assay (µg/mL) = Dosaggio ARK Lamotrigine (µg/mL)**

*[pls. replace dot with comma in the graphc above]*

Identity= Identità

**Passing & Bablok (I) fit (0.41 + 0.93x) = Fittaggio Passing-Bablok (I) (0,41 + 0,93x)**

**Turbidimetric Immunoassay (µg/mL) = Immunodosaggio turbidimetrico (µg/mL)**

## Precisione

La precisione è stata determinata in base a quanto descritto nel protocollo EP5-A2 del CLSI/NCCLS. Per lo studio sono stati utilizzati i controlli a tre livelli e tre campioni di siero umano provenienti da pool contenenti lamotrigina. Ciascun livello è stato analizzato in quadruplicato due volte al giorno per 20 giorni. Ciascuna analisi giornaliera è stata eseguita ad almeno due ore di distanza dalla precedente. È stato eseguito il calcolo della DS e del CV percentuale intra-dosaggio, inter-giornaliero e totale. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante. Criteri di accettazione: CV totale  $\leq 10\%$ .

Campione	N	Media ( $\mu\text{g/mL}$ )	Intra- dosaggio		Inter- giornaliero		Totale	
			DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)
ARK Lamotrigine Control								
BASSO	160	2,08	0,07	3,4	0,05	2,5	0,08	4,1
MEDIO	160	11,70	0,42	3,6	0,28	2,4	0,49	4,2
ALTO	160	24,23	0,99	4,1	1,06	4,4	1,47	6,1
Matrice di calibratori/controlli	40	38,04	2,05	5,4	0,95	2,5	2,27	6,0
Siero umano								
BASSO	160	2,41	0,08	3,5	0,09	3,7	0,12	5,2
MEDIO	160	10,75	0,41	3,8	0,42	3,9	0,59	5,5
ALTO	160	25,84	1,33	5,2	1,12	4,3	1,88	7,3
Pool di siero umano	40	38,24	2,78	7,3	0,61	1,6	3,38	8,8

## Sostanze interferenti

Sono stati condotti studi sulle sostanze interferenti usando il protocollo EP7-A2 del CLSI/NCCLS come riferimento. Sono state analizzate concentrazioni clinicamente elevate delle seguenti sostanze potenzialmente interferenti nel siero con livelli noti di lamotrigina (circa 3 e 15 µg/L). Ciascun campione è stato analizzato usando il dosaggio ARK Lamotrigine Assay e un controllo sierico di lamotrigina. La misurazione della lamotrigina ha dato luogo ad un errore ≤10% con i livelli di sostanze interferenti testate.

Sostanza interferente	Concentrazione della sostanza interferente	Recupero (%)	
		3 µg/mL di lamotrigina	15 µg/mL di lamotrigina
Albumina	12 g/dL	101,5	103,4
Bilirubina - coniugata	70 mg/dL	93,6	102,6
Bilirubina - non coniugata	70 mg/dL	97,1	105,0
Colesterolo	623 mg/dL	98,9	103,8
Gammaglobuline	12 g/dL	106,8	104,4
Emoglobina	1000 mg/dL	98,2	97,0
Intralipid®	1000 mg/dL	94,5	94,3
Fattore reumatoide	1100 IU/mL	107,3	108,9
Trigliceridi	618 mg/dL	101,7	104,0
Acido urico	30 mg/dL	101,0	99,6

## Specificità

Il principale metabolita della lamotrigina, i medicinali che vengono di routine somministrati in concomitanza alla lamotrigina ed altri farmaci antiepilettici sono stati analizzati per stabilire se tali composti influiscono sulla determinazione quantitativa delle concentrazioni di lamotrigina usando il dosaggio ARK Lamotrigine Assay. Livelli elevati di tali composti sono stati aggiunti a pool di siero che contenevano livelli terapeutici bassi (3 µg/mL) ed elevati (15 µg/mL) di lamotrigina. I campioni sono stati analizzati e le concentrazioni di lamotrigina nei campioni contenenti le sostanze interferenti sono state confrontate con il siero di controllo.

### Metaboliti

La lamotrigina viene metabolizzata principalmente grazie alla UDP-glucuronil-transferasi per formare un metabolita farmacologicamente inattivo, l'N-2 glucuronide.<sup>26-28</sup> L'N-2 metile è stato rilevato nel plasma umano mediante HPLC ed elettroforesi capillare.<sup>27,28</sup> Altri metaboliti minori, l'N-2 ossido e l'N-5 glucuronide, sono stati ipotizzati nella letteratura specializzata.<sup>26</sup> I metaboliti N-2 glucuronide, N-2 metile e N-2 ossido sono stati testati per rilevare l'eventuale reattività crociata. Questi metaboliti sono stati addizionati a due diversi campioni, ciascuno contenente una concentrazione bassa e una concentrazione alta di lamotrigina (rispettivamente di 3 e 15 µg/mL).

Metabolita*	Concentrazione di metabolita (µg/mL)	Reattività crociata percentuale	
		Lamotrigina (3 µg/mL)	Lamotrigina (15 µg/mL)
N-2 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
N-2 metile	400,0	0,04	0,21
	200,0	0,07	0,02
	80,0	0,10	0,24
N-2 ossido	80,0	3,69	3,63
	40,0	3,94	3,64
	20,0	3,72	3,14
	10,0	3,88	1,30

\* La letteratura indica che vi sono scarse evidenze della presenza di metaboliti minori nel plasma umano.<sup>25</sup>

### Farmaci a reattività crociata

È stata analizzata la reattività crociata dell'anticorpo anti-trimetoprim alla seguente concentrazione. Una concentrazione elevata è stata aggiunta a siero umano normale contenente livelli noti di lamotrigina (circa 3 e 15 µg/mL) ed è stata analizzata insieme ad un controllo sierico di lamotrigina. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante.

Trimetoprim (µg/mL)	Reattività crociata percentuale		Recupero percentuale	
	Lamotrigina (3 µg/mL)	Lamotrigina (15 µg/mL)	Lamotrigina (3 µg/mL)	Lamotrigina (15 µg/mL)
40,0	4,4	3,0	156,0	108,0

L'interpretazione dei risultati ARK Lamotrigine deve essere eseguita con particolare attenzione qualora al paziente sia stato somministrato anche il trimetoprim.

### Farmaci interferenti

L'anticorpo selettivo per la lamotrigina non ha dato luogo a reattività crociata con la maggior parte degli altri antiepilettici o farmaci analizzati, somministrati in concomitanza. In virtù delle somiglianze strutturali con la lamotrigina, livelli elevati di trimetoprim potrebbero dare luogo ad interferenze. Un'alta concentrazione di ciascuno dei composti farmaceutici è stata addizionata a siero umano normale contenente livelli noti di lamotrigina (circa 3 e 15 µg/mL); i campioni così ottenuti sono stati analizzati unitamente a un controllo a base di siero per la lamotrigina. La misurazione della lamotrigina ha dato luogo ad un errore ≤10% con i livelli di composti farmaceutici testati.

Composto	Conc. analizzata (µg/ml)	Recupero (%)	
		3 µg/mL di lamotrigina	15 µg/mL di lamotrigina
Acetaminofene	200	103,7	99,1
Acetazolamide	100	101,2	99,2
Acido acetilsalicilico	1000	100,8	100,7
Amikacina	100	95,7	97,0
Amitriptilina	20	99,0	97,9
Amoxapina	40	104,7	101,2
Amfotericina B	100	94,0	91,6
Ampicillina	100	97,7	94,1

Composto	Conc. analizzata (µg/ml)	Recupero (%)	
		3 µg/mL di lamotrigina	15 µg/mL di lamotrigina
Acido ascorbico	100	98,5	94,4
Baclofene	100	95,8	90,9
Bupropione	40	98,8	106,2
Caffeina	100	101,3	103,2
Carbamazepina	120	104,3	103,2
Carbamazepina- 10, 11 epossido	120	101,7	99,0
10-Idrossi- carbamazepina	100	96,2	94,3
Cloramfenicolo	250	103,7	98,4
Clorpromazina	20	97,2	95,0
Citalopram	20	98,0	97,5
Clobazam	100	103,4	105,6
Clonazepam	20	97,6	96,4
Ciclosporina A	40	101,7	99,4
Diazepam	20	101,1	97,7
Digossina	80	103,4	97,6
Doxepina	20	101,6	103,1
Eritromicina	200	103,6	103,9
Etanolo	4000	94,0	98,2
Etotoina	100	101,3	101,9
Etosuccimide	250	101,0	96,4
Felbamato	250	103,0	101,4
Fluoxetina	20	102,2	97,0
Furosemide	100	99,8	97,1
Gabapentina	200	103,8	98,1
Gentamicina	100	99,8	98,6
Aloperidolo	20	104,1	100,3
Eparina	200 U/mL	99,0	100,5
Ibuprofene	500	101,6	96,2
Imipramina	20	99,6	97,7
Kanamicina B	200	98,5	100,5

Composto	Conc. analizzata (µg/ml)	Recupero (%)	
		3 µg/mL di lamotrigina	15 µg/mL di lamotrigina
Levetiracetam	400	103,6	101,9
Lidocaina	100	101,6	101,8
Lincomicina	1000	106,0	99,7
Mefenitoina	100	95,7	103,9
Mesoridazina	40	97,6	101,7
Meticillina	250	95,2	99,4
Naproxene	600	97,3	104,8
Neomicina	1000	100,8	101,6
Niacina	100	97,8	105,8
Nitrazepam	20	101,5	103,9
Nortriptilina	20	96,6	104,9
Olanzapina	20	99,5	102,2
Oxcarbazepina	200	97,3	100,5
Paroxetina	40	101,6	100,0
2-feniletil- malonamide (PEMA)	1000	100,1	100,9
Penicillina V	100	100,4	101,4
Perfenazina	100	99,5	103,2
Fenobarbitale	200	101,0	98,9
Fenitoina	200	100,0	100,8
Pregabalin	200	99,6	98,4
Primidone	100	98,7	102,5
Procainamide	100	100,6	101,9
Prochlorperazina	40	99,4	90,3
Ranitidina	100	104,0	97,8
Rifampina	100	101,6	97,7
Risperidone	20	98,0	100,2
Sertralina	100	101,5	101,9
Spectinomina	100	97,7	103,1
Stiripentolo	100	102,3	101,6
Sulfametossazolo	400	99,2	99,2

Composto	Conc. analizzata (µg/ml)	Recupero (%)	
		3 µg/mL di lamotrigina	15 µg/mL di lamotrigina
Teofillina	200	98,7	97,9
Tioridazina	20	102,9	101,3
Tiagabina	200	100,9	97,8
Tobramicina	100	98,8	96,9
Topiramato	250	100,3	96,7
Acido valproico	600	100,8	96,8
Vancomicina	250	96,5	95,0
Vigabatrin	150	97,8	101,0
Zonisamide	400	97,9	99,6

### 13 Bibliografia

1. Foglietto illustrativo di LAMICTAL® GlaxoSmithKline, settembre 2009, [www.lamictal.com](http://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 Marchi commerciali

**ARK<sup>TM</sup>** è un marchio commerciale di **ARK** Diagnostics, Inc.  
Altri marchi o nomi di prodotti sono marchi commerciali dei rispettivi proprietari.



**ARK Diagnostics, Inc.**  
**Fremont, CA 94538 USA**

Revisione novembre 2023  
1600-0179-00IT Rev 06