

ARK™ Lamotrigine Assay

Pred použitím si dôkladne prečítajte tieto písomné informácie spoločnosti ARK Diagnostics, Inc. priložené k testu na stanovenie lamotrigínu ARK Lamotrigine Assay. Pokyny uvedené v týchto písomných informáciách priložených k baleniu sa musia dodržiavať. V prípade nedodržania pokynov uvedených v týchto písomných informáciách priložených k baleniu sa nezaručuje spoľahlivosť výsledkov testu.

Zákaznícke centrum



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

Prinsessegracht 20

2514 AP Haag

Holandsko

Vysvetlivky použitých symbolov

	Kód šarže	 RRRR- MM-DD	Použiteľné do/dátum expirácie
	Katalógové číslo		Výrobca
	Autorizovaný zástupca		Značka CE
	Diagnostická zdravotnícka pomôcka in vitro		Teplotné obmedzenie
	Pozrite si návod na použitie	 	Reagencia 1/Reagencia 2
Rx Only	Len na lekársky predpis		

1 Názov

Test ARKTM Lamotrigine Assay

2 Použitie

Test ARK Lamotrigine Assay je homogénna enzýmová imunoanalýza určená na kvantitatívne stanovenie lamotrigínu v ľudskom sére alebo plazme pomocou automatizovaných klinických chemických analyzátorov. Koncentrácie lamotrigínu sa môžu použiť ako pomôcka pri manažmente pacientov liečených lamotrigínom.

3 Zhrnutie a vysvetlenie testu

Lamotrigín (LAMICTAL[®], 3,5-diamino-6-(2,3-dichlórfenyl)-1,2,4-triazín) je antikonvulzívum schválené na použitie pri liečbe epilepsie a často sa predpisuje ako monoterapia alebo ako jedna zo zložiek liečby viacerými antiepileptikami.¹

4 Princípy metódy

Test ARK Lamotrigine Assay je homogénna imunoanalýza založená na súťaži o väzbu na reagensiu s protilátkou medzi liečivom vo vzorke a lamotrigínom označeným enzýmom glukóza-6-fosfátdehydrogenáza (G6PDH). Keďže sa označené liečivo viaže na protilátku, aktivita enzýmu klesá. Ak sa liečivo vo vzorke nachádza, aktivita enzýmu stúpa a je priamo úmerná koncentrácii liečiva. Aktívny enzým konvertuje koenzým nikotínamidadenín dinukleotid (NAD) na NADH, čo možno spektrofotometricky zmerať ako zmenu absorbancie. Endogénna G6PDH v sére s výsledkami neinterferuje, pretože koenzým NAD funguje len s bakteriálnym enzýmom použitým v tomto teste.

5 Reagencie

REF	Opis produktu	Množstvo/objem
5023-0001-00	Test ARK Lamotrigine Assay Reagencia R1 – protilátka/substrát Králičie polyklonálne protilátky proti lamotrigínu, glukóza-6-fosfát, nikotínamidadenín dinukleotid, albumín z hovädzieho séra, konzervačné látky a stabilizátory	1 x 28 ml
	Reagencia R2 – enzým Lamotrigín označený bakteriálnou G6PDH, pufer, albumín z hovädzieho séra, konzervačné látky a stabilizátory	1 x 14 ml

Zaobchádzanie s reagensiami a ich skladovanie

Reagencie testu ARK Lamotrigine Assay sa dodávajú v tekutom stave, pripravené na použitie a môžu sa použiť hneď po vybratí z chladničky. Keď sa reagencie nepoužívajú, musia sa uchovávať pri teplote 2 – 8 °C (36 – 46 °F) vo vzpriamenej polohe s pevne utiahnutými uzávermi. Ak sa reagencie skladujú podľa týchto pokynov, sú stabilné až do dátumu expirácie, ktorý je vytlačený na štítku. Reagencie nezmrazujte. Zabráňte dlhšiemu vystaveniu teplotám vyšším ako 32 °C (90 °F). **Nesprávne skladovanie reagensií môže ovplyvniť výkon testu.**

6 Varovania a bezpečnostné opatrenia

- Na **diagnostické použitie in vitro**. Len na lekársky predpis.
- Reagencie **R1** a **R2** sa dodávajú ako spárovaná súprava a nesmú sa vzájomne zamieňať s reagensiami z iných čísel šarží.

7 Odber vzoriek a príprava na analýzu

- Potrebné je sérum alebo plazma. V súvislosti s konzistentnosťou je osvedčenou praxou použitie rovnakej matrice vzorky pre individuálnych pacientov. V stabilnom stave sa vzorka s minimálnou koncentráciou (pred podaním dávky) vo všeobecnosti považuje za najkonzistentnejšiu na terapeutické monitorovanie hladiny lamotrigínu. Je potrebné zaznamenať čas odberu krvi od poslednej dávky.
- Plná krv sa nemá používať. S týmto testom sa môžu použiť tieto antikoagulanty:
 - heparín sodný,
 - heparín lítny,
 - draselná soľ EDTA.
- **NEPOUŽÍVAJTE SKÚMAVKY S GÉLOVÝM SEPARÁTOROM.** Odber krvi sa musí vykonať pomocou odberových skúmaviek kompatibilných s terapeutickým monitorovaním liekov (TDM).
- Integritu vzorky od jej odberu až po analyzovanie ochráňte tak, že zabránite vzniku peny a opakovaným cyklom zmrazenia a rozmrazenia.
- Fibrín, červené krvinky a iné častice môžu spôsobiť chybné výsledky. Zabezpečte dostatočnú centrifugáciu.
- Vyčírené vzorky sa môžu pri teplote 2 až 8 °C skladovať jeden týždeň. Ak sa vzorky neanalyzujú do jedného týždňa, môžu sa pred otestovaním skladovať zmrazené (≤ -10 °C) max. štyri týždne (kritérium prijateľnosti ± 10 %). Je potrebné obmedziť počet cyklov zmrazenia-rozmrazenia. Preukázalo sa, že vzorky vydržali 3 cykly zmrazenia-rozmrazenia, keď sa skladovali pri teplote -20 °C.
- **So všetkými vzorkami pacientov zaobchádzajte ako s potenciálne infekčnými.**

8 Postup

Obsah balenia

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

Potrebný materiál – dodáva sa samostatne

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

Vzorky na kontrolu kvality – ARK Lamotrigine Control – **REF** 5023-0003-00

Prístrojové vybavenie

Reagencie **R1** a **R2** sa musia pred použitím preniesť do nádobiek na reagencie, ktoré sú špecifické pre analyzátor. Zabráňte skríženej kontaminácii **R1** a **R2**.

Postupnosť testu

Ak chcete spustiť alebo kalibrovať test, pozrite si príručku pre obsluhu daného prístroja.

Kalibrácia

Za použitia kalibrátorov ARK Lamotrigine Calibrator A, B, C, D, E a F vykonajte úplnú (6-bodovú) kalibráciu. Kalibrátory otestujte dvojmo. Kalibrácia je potrebná pri každom novom čísle šarže súpravy reagensov. Overte kalibračnú krivku pomocou minimálne dvoch úrovní vzoriek na kontrolu kvality podľa plánu na zabezpečenie kvality, ktorý je v laboratóriu zavedený. Kalibrátor CAL A je kalibračná slepá vzorka.

Kedy opätovne kalibrovať

- Vždy, keď sa použije nové číslo šarže reagensov.
- Vždy, keď to indikujú výsledky kontroly kvality.
- Vždy, keď sa to vyžaduje na základe štandardných laboratórnych protokolov.

Kontrola kvality (QC)

Laboratóriá by si mali stanoviť postupy QC pre test ARK Lamotrigine Assay. Všetky požiadavky kontroly kvality a testovanie sa musia vykonávať v súlade s miestnymi, štátnymi a/alebo federálnymi nariadeniami alebo akreditačnými požiadavkami.

Podľa osvedčených laboratórnych postupov sa majú každý deň, v ktorom sa analyzujú vzorky pacientov, a vždy, keď sa vykonáva kalibrácia, otestovať minimálne dve úrovne (dolná a horná hranica pre lekárske rozhodnutia) materiálu na kontrolu kvality. Pri hodnotách kontrolných vzoriek si všímajte akékoľvek trendy alebo posuny. Ak zistíte nejaké

trendy alebo posuny, alebo ak je výťažnosť kontrolných vzoriek mimo špecifikovaný rozsah, skontrolujte všetky prevádzkové parametre podľa postupov kvality zavedených vo vašom laboratóriu. So žiadosťou o pomoc sa obráťte na zákaznícke centrum.

Protokol manuálneho riedenia

Na odhadnutie hladiny liečiva vo vzorkách presahujúcich hornú hranicu kvantitatívneho stanovenia manuálne zriedte vzorku nulovým kalibrátorom (CAL A). Získaný výsledok vynásobte faktorom riedenia. Navrhuje sa štvornásobný faktor riedenia.

$$\text{Faktor manuálneho riedenia} = \frac{(\text{objem vzorky} + \text{objem CAL A})}{\text{objem vzorky}}$$

9 Výsledky

Výsledky sa uvádzajú v jednotkách µg/ml alebo µmol/l. Ak chcete výsledky v µg/ml lamotrigínu konvertovať na µmol/l lamotrigínu, vynásobte µg/ml hodnotou 3,90. Hodnota lamotrigínu získaná pomocou tohto testu sa má používať v spojitosti s ostatnými klinickými informáciami. Chybové kódy výsledkov nájdete v príručke pre obsluhu príslušného prístroja.

10 Obmedzenia postupu

Tento test je určený na použitie len so sérom alebo plazmou, pozrite si časť **Odbor vzoriek a príprava na analýzu**. Všeobecne osvedčeným postupom je konzistentne používať rovnakú metódu (ako aj maticu) pri starostlivosti o individuálneho pacienta, a to kvôli nožnej variabilite medzi metódami. Pozrite si nižšie uvedenú časť **Očakávané hodnoty**.

11 Očakávané hodnoty

Uvedený referenčný rozsah koncentrácií liečiva má predstavovať len dolnú hranicu, pod ktorou je v konkrétnych skúmaných populáciách pacientov terapeutická odpoveď relatívne nepravdepodobná, a hornú hranicu, nad ktorou je pravdepodobnosť toxicity relatívne pravdepodobná. Lekári, ktorí používajú takéto referenčné rozsahy, by si mali byť všeobecne vedomí toho, že kvôli rozdielom medzi jednotlivcami môžu pacienti dosiahnuť terapeutický úžitok s koncentraciami liečiva v sére mimo tieto rozsahy a môžu sa stretnúť s toxicitou pri hladinách pod dolnou hranicou referenčného rozsahu. Načasovanie odberu vzoriek sa má štandardizovať tak, aby sa stanovovali minimálne koncentrácie v sére tesne pred podaním nasledujúcej dávky, prednostne ráno.

Terapeutický rozsah pre lamotrigín nie je dobre stanovený. Podľa niektorých správ z literatúry je cieľový rozsah pre koncentrácie v ustálenom stave 3 až 15 µg/ml.²⁻⁵ Avšak neexistuje jasný vzťah medzi koncentraciami lamotrigínu v sére a klinickou odpoveďou.²⁻⁵ Vzhľadom na individuálne rozdiely medzi pacientmi a iné súčasne podávané lieky sa zaznamenalo značné prekrytie koncentrácií lamotrigínu v sére medzi pacientami s odpoveďou a pacientami bez odpovede na liečbu, ako aj medzi hladinami v sére spájanými s kontrolou záchvatov a nežiaducimi účinkami.¹⁻¹⁴ V jednej štúdii bola najvyššia hlásená priemerná hladina v sére (reziduálna – tzv. trough) 8,8 µg/ml a pri koncentráciách v sére nižších ako 10 µg/ml hlásilo nežiaduci účinok menej ako 15 % pacientov.¹⁵ Mierne až stredne závažné nežiaduce účinky sa častejšie spájajú s pacientmi, ktorí majú koncentrácie lamotrigínu nad 15 µg/ml.^{2,5,14}

Klírens lamotrigínu ovplyvňujú súbežne podávané lieky, pričom induktory enzýmov zvyšujú klírens a kyselina valproová znižuje klírens.¹⁶ Klírens lamotrigínu je vyšší u detí ako u dospelých^{17,18} a mierne nižší u starších osôb.¹⁸ Klírens sa môže zvýšiť počas tehotenstva,¹⁹⁻²² ale takéto zvýšenie je menšie u žien súbežne liečených kyselinou valproovou.²⁰ Boli hlásené prípady akútneho predávkovania spojené s hladinami v sére nad 40 µg/ml (156 µmol/l).^{23,24}

Koncentrácie lamotrigínu by nemali byť jediným prostriedkom terapeutického manažmentu liekov. Test sa má používať v spojitosti s informáciami získanými pri klinických hodnoteniach a iných diagnostických postupoch. Lekári by mali počas začatia liečby a úpravy dávkovania starostlivo sledovať pacientov. Môžu byť potrebné viaceré stanovenia koncentrácie lamotrigínu.

12 Špecifické výkonové charakteristiky

Nasledovné výkonové charakteristiky sa získali v systéme Roche/Hitachi 917 System. Každé laboratórium je zodpovedné za overenie výkonu pomocou parametrov prístroja, ktoré sú stanovené pre daný analyzátor.

Citlivosť

Limit kvantitatívneho stanovenia (LOQ)

LOQ testu ARK Lamotrigine Assay sa stanovil podľa CLSI EP17-A a je definovaný ako najnižšia koncentrácia, pri ktorej je zaznamenaná presnosť a výťažnosť medzi testami prijateľná (≤ 20 % CV s ± 15 % výťažnosťou). Stanovená hodnota LOQ je 0,85 µg/ml a môže závisieť od výkonu, ktorý je špecifický pre analyzátor.

Rozsah testu

Rozsah testu je 0,85 až 40,00 µg/ml. Výsledky pod týmto rozsahom nahlasujte ako < 0,85 µg/ml alebo pod dolnou hranicou LOQ, ktorá je špecifická pre analyzátor a ktorá sa stanovila vo vašom laboratóriu. Výsledky nad týmto rozsahom nahlasujte ako > 40,00 µg/ml alebo nad hornou hranicou LOQ, ktorá je špecifická pre analyzátor a ktorá sa stanovila vo vašom laboratóriu.

Výt'ážnosť

Správnosť (analytická výt'ážnosť) sa stanovila pridaním koncentrovaného lamotrigínu do vzorky ľudského séra, ktoré neobsahovalo lamotrigín. Zásobný koncentrát mimoriadne čistého lamotrigínu sa volumetricky pridal do ľudského séra neobsahujúceho lamotrigín v takom množstve, aby koncentrácie liečiva pokrývali rozsah testu. Šesť replikátov každej vzorky sa analyzovalo v automatizovanom klinickom chemickom analyzátore. Výsledky sa spriemerovali, porovnali sa s cieľovou koncentráciou a vypočítala sa percentuálna výt'ážnosť. Výsledky sú uvedené nižšie.

$$\% \text{ výt'ážnosť} = 100 \times \frac{\text{priemer získaná koncentrácia}}{\text{teoretická koncentrácia}}$$

Teoretická koncentrácia (µg/ml)	Priemerná získaná koncentrácia (µg/ml)	Percentuálna výt'ážnosť
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

Priemerná percentuálna výt'ážnosť: 99,2

Linearita

Štúdie linearity sa vykonali podľa protokolu CLSI/NCCLS Protocol EP6-A. Pripravila sa vzorka séra s koncentráciou 48,00 µg/ml a proporčne sa zriedila s ľudským sérom neobsahujúcim lamotrigín. Koncentrácie lamotrigínu sa pohybovali od 1,00 do 48,00 µg/ml. Linearita sa pri konkrétnych riedeniach považovala za prijateľnú vtedy, keď bol percentuálny rozdiel medzi predpovedanými regresnými hodnotami 1. a 2. rádu ± 10 %. Výsledky sú uvedené nižšie.

Odhadovaná hodnota (µg/ml)	Výsledky (µg/ml)	Predpovedané výsledky 1. rádu	Predpovedané výsledky 2. rádu	% rozdiel
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

*Koncentrácia prekračuje hlásiteľný limit.

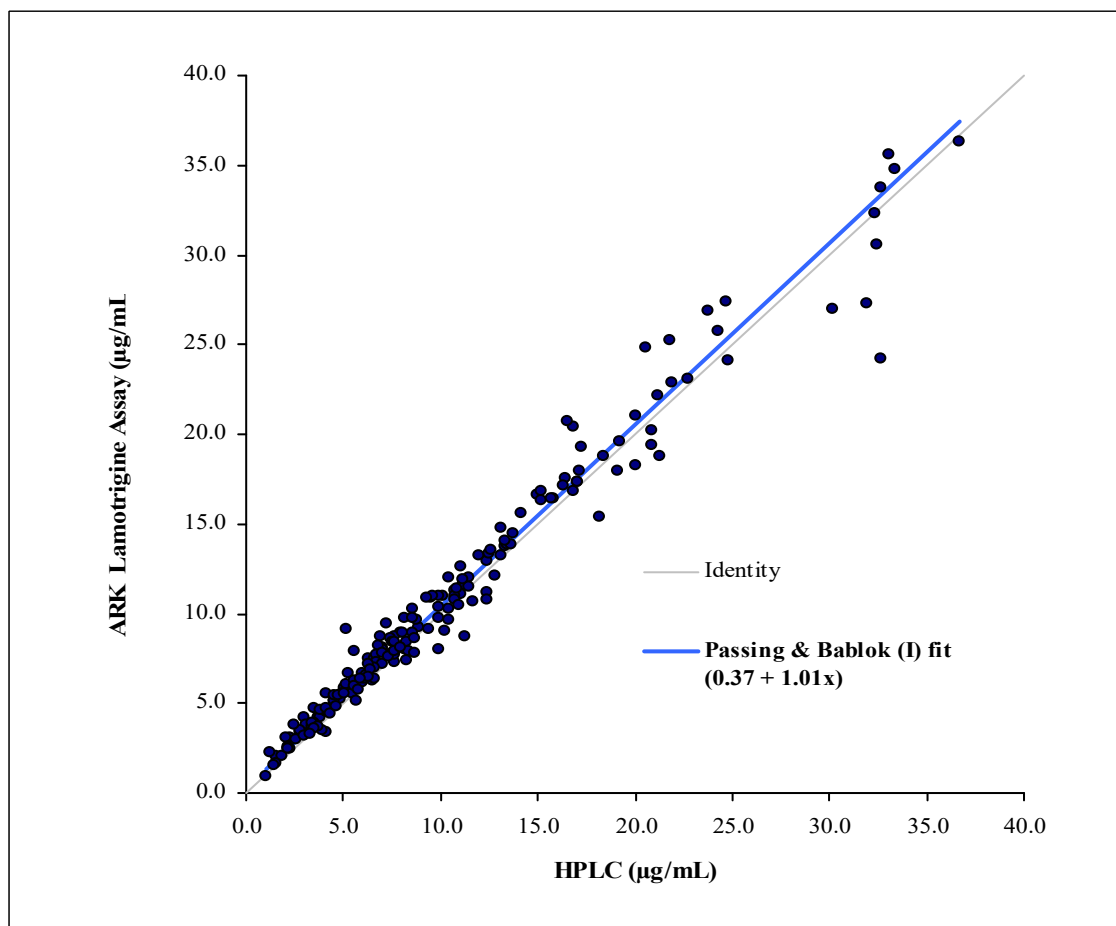
Porovnanie metód

Korelačné štúdie sa vykonali podľa protokolu CLSI/NCCLS Protocol EP9-A2. Výsledky testu ARK Lamotrigine Assay sa porovnali s výsledkami vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC, štúdia 1) a turbidimetrickej imunoanalýzy (štúdia 2).

Štúdia 1

Koncentrácie lamotrigínu podľa HPLC sa pohybovali od 1,00 do 36,70 µg/ml. Koncentrácie lamotrigínu podľa testu ARK sa pohybovali od 0,97 do 36,32 µg/ml. Nižšie sú uvedené výsledky Passingovej-Bablokovej²⁵ regresnej analýzy pre štúdiu (s 95 % hranicami spoľahlivosti).

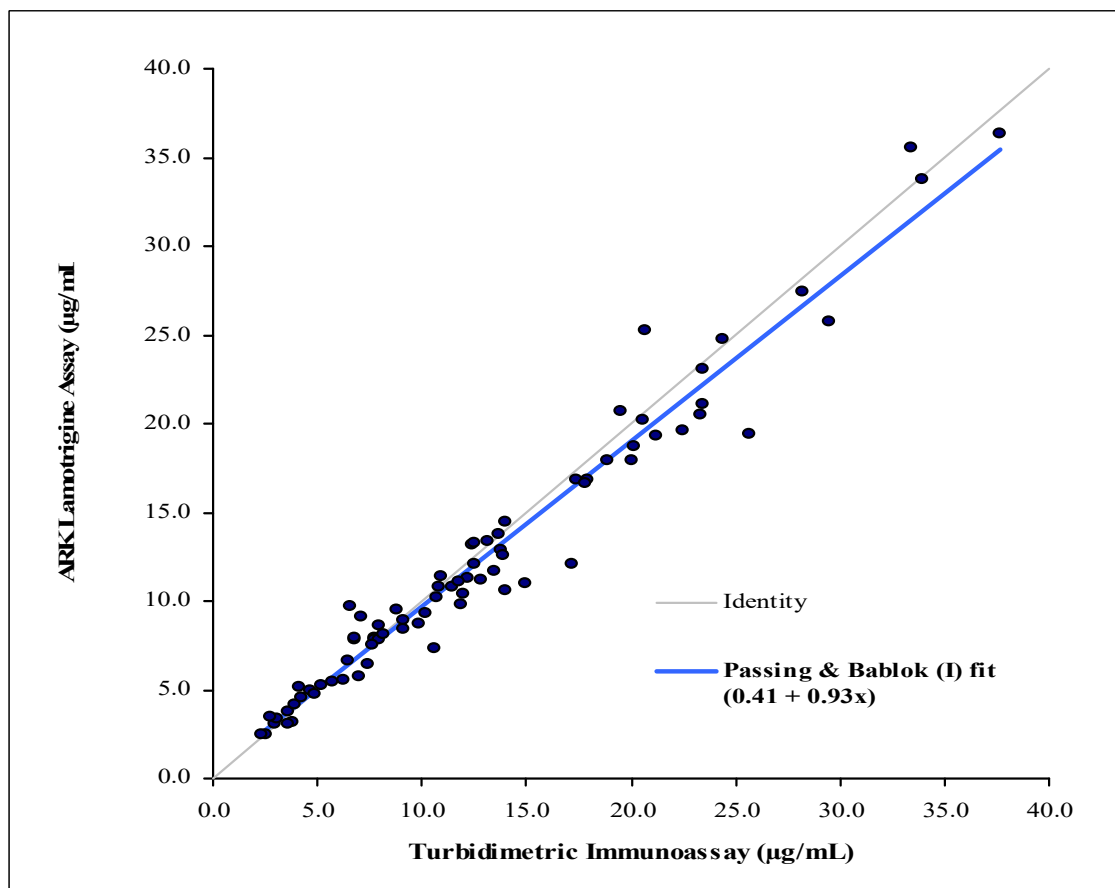
Smernica	1,01	(0,99 až 1,03)
y-priesečník	0,37	(0,22 až 0,55)
Korelačný koeficient (r^2)	0,97	(0,96 až 0,98)
Počet vzoriek	193	



Štúdia 2

Koncentrácie lamotrigínu podľa turbidimetrickej imunoanalýzy sa pohybovali od 2,28 do 37,70 µg/ml. Koncentrácie lamotrigínu podľa testu ARK sa pohybovali od 2,51 do 36,32 µg/ml. Nižšie sú uvedené výsledky Passingovej-Bablokovej²⁵ regresnej analýzy pre štúdiu (s 95 % hranicami spoľahlivosti).

Smernica	0,93	(0,89 až 0,97)
y-priesečník	0,41	(0,07 až 0,74)
Korelačný koeficient (r^2)	0,96	(0,94 až 0,97)
Počet vzoriek	77	



Presnosť

Presnosť sa stanovila podľa opisu v protokole CLSI/NCCLS Protocol EP5-A2. V štúdiu sa použili trojúrovňové kontrolné vzorky a poolované vzorky ľudského séra obsahujúce lamotrigín. Každá úroveň sa testovala štvormo dvakrát denne počas 20 dní. Každá séria meraní v daný deň sa vykonala s odstupom minimálne dvoch hodín. Vypočítali sa celková SD a percentuálne CV v rámci série meraní a medzi dňami. Výsledky sú uvedené nižšie. Kritériá prijateľnosti: < 10 % celkový CV.

Vzorka	N	Priemer (µg/ml)	V rámci série meraní		Medzi dňami		Spolu	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Kontrolná vzorka ARK Lamotrigine Control								
NÍZKA	160	2,08	0,07	3,4	0,05	2,5	0,08	4,1
STREDNE VYSOKÁ	160	11,70	0,42	3,6	0,28	2,4	0,49	4,2
VYSOKÁ	160	24,23	0,99	4,1	1,06	4,4	1,47	6,1
Matrica kalibrátora/kontrolnej vzorky	40	38,04	2,05	5,4	0,95	2,5	2,27	6,0
Ľudské sérum								
NÍZKE	160	2,41	0,08	3,5	0,09	3,7	0,12	5,2
STREDNE VYSOKÉ	160	10,75	0,41	3,8	0,42	3,9	0,59	5,5
VYSOKÉ	160	25,84	1,33	5,2	1,12	4,3	1,88	7,3
Poolované ľudské sérum	40	38,24	2,78	7,3	0,61	1,6	3,38	8,8

Interferujúce látky

Štúdie interferencie sa vykonali podľa protokolu CLSI/NCCLS Protocol EP7-A2. Hodnotili sa klinicky vysoké koncentrácie nasledovných potenciálne interferujúcich látok v sére so známymi hladinami lamotrigínu (približne 3 až 15 µg/ml). Každá vzorka sa spolu s kontrolným sérom s obsahom lamotrigínu analyzovala pomocou testu ARK Lamotrigine Assay. V prítomnosti interferujúcich látok pri testovaných hladinách bola chyba merania lamotrigínu ≤ 10 %.

Interferujúca látka	Koncentrácia interferujúcej látky	Percentuálna výťažnosť	
		3 µg/ml lamotrigínu	15 µg/ml lamotrigínu
Albumín	12 g/dl	101,5	103,4
Bilirubín – konjugovaný	70 mg/dl	93,6	102,6
Bilirubín – nekonjugovaný	70 mg/dl	97,1	105,0
Cholesterol	623 mg/dl	98,9	103,8
Gamaglobulín	12 g/dl	106,8	104,4
Hemoglobín	1000 mg/dl	98,2	97,0
Intralipid®	1000 mg/dl	94,5	94,3
Reumatoidný faktor	1100 IU/ml	107,3	108,9
Triglyceridy	618 mg/dl	101,7	104,0
Kyselina močová	30 mg/dl	101,0	99,6

Špecifická

Otestovali sa hlavný metabolit lamotrigínu, lieky bežne podávané s lamotrigínom a ďalšie antiepileptiká s cieľom zistiť, či tieto zlúčeniny ovplyvňujú kvantitatívne stanovenie koncentrácií lamotrigínu pomocou testu ARK Lamotrigine Assay. Vysoké hladiny týchto zlúčenín sa pridali do poolov séra obsahujúcich nízke (3 µg/ml) a vysoké (15 µg/ml) terapeutické hladiny lamotrigínu. Vzorky sa analyzovali a koncentrácie lamotrigínu vo vzorkách obsahujúcich interferujúcu látku sa porovnali s kontrolným sérom.

Metabolity

Lamotrigín sa metabolizuje prevažne UDP-glukuronyltransferázou za vzniku farmakologicky neaktívneho metabolitu – 2-N-glukuronidu.²⁶⁻²⁸ Pomocou HPLC a kapilárnej elektroforézy sa v ľudskej plazme detegoval lamotrigín-2-N-metyl.^{27,28} Boli navrhnuté ďalšie menšie metabolity – lamotrigín-2-N-oxid a lamotrigín-5-N-glukuronid.²⁶ Metabolity lamotrigín-2-N-glukuronid, lamotrigín-2-N-metyl a lamotrigín-2-N-oxid sa otestovali z hľadiska skríženej reaktivity. Tieto metabolity sa pridali do dvoch samostatných vzoriek, pričom jedna obsahovala nízku koncentráciu lamotrigínu 3 µg/ml a druhá vysokú koncentráciu lamotrigínu 15 µg/ml.

Metabolit*	Koncentrácia metabolitu (µg/ml)	Percento skríženej reaktivity Lamotrigín (3 µg/ml)	Lamotrigín (15 µg/ml)
Lamotrigín-2-N-glukuronid	50,0	2,41	1,86
	25,0	2,57	1,09
	12,5	2,91	1,92
	9,0	2,15	1,57
Lamotrigín-2-N-metyl	400,0	0,04	0,21
	200,0	0,07	0,02
	80,0	0,10	0,24
Lamotrigín-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

* Z literatúry vyplýva, že existujú slabé dôkazy o prítomnosti menších metabolitov v ľudskej plazme.²⁵

Liek, ktorý skrížene reaguje

Otestovala sa skrížená reaktivita protilátky proti trimetoprimu pri nasledovnej koncentrácii. Trimetoprim sa vo vysokej koncentrácii pridal do normálneho ľudského séra so známymi hladinami lamotrigínu (približne 3 až 15 µg/ml) a vzorka sa analyzovala spolu s kontrolným sérom lamotrigínu. Výsledky sú uvedené nižšie.

Trimetoprim (µg/ml)	Percentuálna skrížená reaktivita		Percentuálna výťažnosť	
	Lamotrigín (3 µg/ml)	Lamotrigín (15 µg/ml)	Lamotrigín (3 µg/ml)	Lamotrigín (15 µg/ml)
40,0	4,4	3,0	156,0	108,0

A sa pacientovi podáva aj trimetoprim, výsledky lamotrigínu získané pomocou testu ARK sa majú interpretovať opatrne.

Lieková interferencia

Protilátka selektívna pre lamotrigín skrížene nereaguje s inými testovanými antiepileptikami alebo súbežne podávanými liekmi. Vzhľadom na štrukturálnu podobnosť s lamotrigínom môžu vysoké hladiny trimetoprimu interferovať. Každá zlúčenina sa vo vysokej koncentrácii pridala do normálneho ľudského séra so známymi hladinami lamotrigínu (približne 3 až 15 µg/ml) a analyzovala sa spolu s kontrolným sérom lamotrigínu. V prítomnosti liečiv pri testovaných hladinách bola chyba merania lamotrigínu ≤ 10 %.

Zlúčenina	Testovaná koncentrácia (µg/ml)	Percentuálna výťažnosť	
		3 µg/ml lamotrigínu	15 µg/ml lamotrigínu
Acetaminofén	200	103,7	99,1
Acetazolamid	100	101,2	99,2
Kyselina acetylsalicylová	1000	100,8	100,7
Amikacín	100	95,7	97,0
Amitriptylín	20	99,0	97,9
Amoxapín	40	104,7	101,2
Amfotericín B	100	94,0	91,6
Ampicilín	100	97,7	94,1
Kyselina askorbová	100	98,5	94,4
Baklofén	100	95,8	90,9

Zlúčenina	Testovaná koncentrácia (µg/ml)	Percentuálna výťažnosť	
		3 µg/ml lamotrigínu	15 µg/ml lamotrigínu
Buproprión	40	98,8	106,2
Kofeín	100	101,3	103,2
Karbamazepín	120	104,3	103,2
Karbamazepín-10, 11 epoxid	120	101,7	99,0
10-hydroxykarbamazepín	100	96,2	94,3
Chloramfenikol	250	103,7	98,4
Chlórpromazín	20	97,2	95,0
Citalopram	20	98,0	97,5
Klobazam	100	103,4	105,6
Klonazepam	20	97,6	96,4
Cyklosporín A	40	101,7	99,4
Diazepam	20	101,1	97,7
Digoxín	80	103,4	97,6
Doxepín	20	101,6	103,1
Erytromycín	200	103,6	103,9
Etanol	4000	94,0	98,2
Etotoín	100	101,3	101,9
Etosuximid	250	101,0	96,4
Felbamát	250	103,0	101,4
Fluoxetín	20	102,2	97,0
Furosemid	100	99,8	97,1
Gabapentín	200	103,8	98,1
Gentamicín	100	99,8	98,6
Haloperidol	20	104,1	100,3
Heparín	200 U/ml	99,0	100,5
Ibuprofén	500	101,6	96,2
Imipramín	20	99,6	97,7
Kanamycín B	200	98,5	100,5
Levetiracetam	400	103,6	101,9
Lidokaín	100	101,6	101,8

Zlúčenina	Testovaná koncentrácia (µg/ml)	Percentuálna výťažnosť	
		3 µg/ml lamotrigínu	15 µg/ml lamotrigínu
Linkomycín	1000	106,0	99,7
Mefenytóin	100	95,7	103,9
Mezoridazín	40	97,6	101,7
Meticilín	250	95,2	99,4
Naproxén	600	97,3	104,8
Neomycín	1000	100,8	101,6
Niacín	100	97,8	105,8
Nitrazepam	20	101,5	103,9
Nortriptylín	20	96,6	104,9
Olanzapín	20	99,5	102,2
Oxkarbazepín	200	97,3	100,5
Paroxetín	40	101,6	100,0
2-fenyletylmalonamid (PEMA)	1000	100,1	100,9
Penicilín V	100	100,4	101,4
Perfenazín	100	99,5	103,2
Fenobarbital	200	101,0	98,9
Fenytoín	200	100,0	100,8
Pregabalín	200	99,6	98,4
Primidón	100	98,7	102,5
Prokaínamid	100	100,6	101,9
Prochlórperazín	40	99,4	90,3
Ranitidín	100	104,0	97,8
Rifampín	100	101,6	97,7
Risperidón	20	98,0	100,2
Sertralín	100	101,5	101,9
Spektinomycín	100	97,7	103,1
Stiripentol	100	102,3	101,6
Sulfametoxazol	400	99,2	99,2
Teofylín	200	98,7	97,9
Tioridazín	20	102,9	101,3
Tiagabín	200	100,9	97,8

Zlúčenina	Testovaná koncentrácia (µg/ml)	Percentuálna výťažnosť	
		3 µg/ml lamotrigínu	15 µg/ml lamotrigínu
Tobramycín	100	98,8	96,9
Topiramát	250	100,3	96,7
Kyselina valproová	600	100,8	96,8
Vankomycín	250	96,5	95,0
Vigabatrín	150	97,8	101,0
Zonisamid	400	97,9	99,6

13 Použitá literatúra

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 Obchodné známky

ARKTM je obchodná známka spoločnosti **ARK** Diagnostics, Inc. Ostatné značky alebo obchodné názvy sú obchodnými značkami ich príslušných vlastníkov.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Upravené vo februári 2017
1600-0179-00 Rev 04