


ARKTM Lamotrigine Assay












Lea atentamente el presente folleto ilustrativo de ARK Diagnostics, Inc. antes de usar el Ensayo de lamotrigina de ARK. Aténgase a las instrucciones que figuran en este folleto. No se garantizará la fiabilidad de los resultados del ensayo en caso de que no se observen las instrucciones de este folleto ilustrativo.

Atención al cliente

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

 **CE REP**
 Emergo Europe
 Prinsessegracht 20
 2514 AP La Haya
 Países Bajos

Leyenda de los símbolos empleados

	Código del lote	 AAAA- MM-DD	Fecha de caducidad
	N° de catálogo		Fabricante
	Representante autorizado		Distintivo CE
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Límite de temperatura
	Consultar las instrucciones para el uso	 	Reactivo 1/Reactivo 2
Rx Only	Para uso exclusivo bajo prescripción médica		

1 Nombre

ARKTM Lamotrigine Assay

2 Uso previsto

El Ensayo de lamotrigina de ARK es un inmunoensayo enzimático homogéneo concebido para la determinación cuantitativa de la lamotrigina en suero o plasma humanos en analizadores químicos clínicos automatizados. Las concentraciones de lamotrigina arrojan informaciones útiles para la gestión de pacientes tratados con lamotrigina.

3 Resumen y explicación de la prueba

La lamotrigina (LAMICTAL[®], 6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazino-3,5-diamina) es un fármaco anticonvulsivo homologado para ser empleado en el tratamiento de la epilepsia y suele ser prescrito como monoterapia o como elemento de una terapia farmacéutica múltiple de la epilepsia.¹

4 Principios del procedimiento

El Ensayo de lamotrigina ARK es un inmunoensayo homogéneo basado en la competición entre el fármaco presente en la muestra y la lamotrigina marcada con la enzima glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) a la hora de unirse al reactivo con anticuerpo. Cuando el último se une al anticuerpo, la actividad enzimática disminuye. En presencia de fármaco de la muestra la actividad enzimática aumenta y es directamente proporcional a la concentración del fármaco. La enzima activa convierte la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) en NADH cuyo nivel se mide mediante espectrofotometría al estar en relación con la variación de absorbancia. La G6PDH sérica endógena no interfiere en los resultados porque la coenzima NAD funciona sólo con la enzima bacteriana usada en el ensayo.

5 Reactivos

REF	Descripción del producto	Cantidad/Volumen
5023-0001-00	ARK™ Lamotrigine Assay Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato anticuerpos anti lamotrigina policlonales de conejo, glucosa-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleotide, albumina de suero bovino, conservantes y estabilizantes	1 X 28 ml
	Reactivo R2– Enzima Lamotrigina marcada con G6PDH bacteriana, tampón, albumina de suero bovino, conservantes y estabilizantes	1 X 14 ml

Manipulación y almacenamiento de reactivo

Los reactivos del Ensayo de lamotrigina ARK se suministran en forma líquida, listos para el uso y pueden ser usados justo después de sacarlos del frigorífico. Cuando no se están usando, los reactivos se deben almacenar a una temperatura entre 2°C y 8°C (36-46°F) de pie y con el tapón de rosca bien cerrado. Si se han almacenado correctamente a las condiciones indicadas, los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. No congelar los reactivos. Evitar la exposición prolongada a temperaturas superiores a los 32°C (90°F). **Un almacenamiento incorrecto de los reactivos puede afectar el resultado del ensayo.**

6 Advertencias y precauciones

- Para uso **diagnóstico in vitro**. Para uso exclusivo bajo prescripción médica.
- Los reactivos **R1** y **R2** se suministran juntos en un kit y no se deberían intercambiar con reactivos que lleven otro número de lote.

7 Recogida de muestras y preparación para el análisis

- Se precisan muestras de suero o de plasma. Es buena práctica usar la misma matriz de muestra para el mismo paciente con el fin de obtener una mayor homogeneidad de los resultados. Hay que tomar una muestra en estado estable (nivel mínimo, antes de la administración) para garantizar una correcta monitorización terapéutica de la lamotrigina. Anotar el tiempo transcurrido del momento de recogida de la sangre desde la última administración.
- No usar sangre entera. Con este ensayo es posible emplear los siguientes anticoagulantes.
 - Heparina de sodio
 - Heparina de litio

- EDTA potásico
- NO USAR GELES SEPARADORES. Recoger la sangre con tubos adecuados para el uso de la monitorización terapéutica del fármaco (TDM).
- No provocar la formación de espuma y evitar los congelamientos y descongelamientos reiterados con el fin de conservar la integridad de la muestra desde el momento de su recogida hasta el momento en el que se ejecuta el ensayo.
- La presencia de fibrina, de hematíes o de otra materia particulada puede alterar el resultado. Asegurarse de que la centrifugación sea correcta.
- Una vez eliminada la parte sólida, las muestras se pueden almacenar a 2 - 8°C durante una semana como máximo. Si la prueba va a demorarse más de una semana, congelar y almacenar las muestras ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) durante un máximo de cuatro semanas (criterio de aceptación: $\pm 10\%$). Se recomienda limitar el número de congelaciones y descongelaciones. Se ha comprobado que las muestras resisten tres ciclos de congelación-descongelación si se almacenan a -20°C .
- **Manipular todas las muestras procedentes de pacientes como potencialmente infecciosas.**

8 Procedimiento

Material suministrado

Ensayo de la lamotrigina ARK – **REF** 5023-0001-00

Material requerido (se suministra por separado)

Cailbrador de la lamotrigina ARK – **REF** 5023-0002-00

Controles de calidad – Control de lamotrigina ARK – **REF** 5023-0003-00

Instrumentación

Antes del uso, puede ser necesario transferir los reactivos **R1** y **R2** a recipientes específicos para el analizador en cuestión. Evitar la contaminación cruzada de **R1** y **R2**.

Secuencia del ensayo

Para ejecutar o calibrar correctamente el ensayo, véase el manual específico de la instrumentación.

Calibración

Ejecutar una calibración completa (de 6 puntos) usando los calibradores de lamotrigina ARK A, B, C, D, E, y F; probar los calibradores por duplicado. Con cada nuevo número de lote del kit de reactivos es preciso ejecutar una nueva calibración. Verificar la curva de calibración con controles de calidad de al menos dos niveles en conformidad con el plan

de aseguramiento de calidad fijado en el laboratorio. CAL A es el valor del blanco de la calibración.

Cuándo repetir la calibración

- Siempre que se vayan a utilizar reactivos de un nuevo lote
- Siempre que resulte necesario en base al control de calidad
- Siempre que lo prevean los protocolos estándar del laboratorio

Control de calidad (QC)

Los laboratorios deben establecer procedimientos QC para el Ensayo de lamotrigina ARK. Todos los controles de calidad y las pruebas se deben ejecutar en cumplimiento de las normativas locales, regionales o nacionales y de los requisitos de acreditación.

La buena práctica de laboratorio prevé que sean testados al menos dos niveles (puntos de decisión médica alto y bajo) del control de calidad todos los días, que se realice el ensayo de las muestras del paciente y que se efectúe cada vez una calibración. Monitorizar constantemente si los valores de control presentan alguna tendencia o desviación. Si se detecta alguna tendencia o desviación o si el control no recupera dentro del margen especificado, verificar todos los parámetros operativos siguiendo los procedimientos de calidad clínicos y de laboratorio. Para más información, contactar a nuestro servicio de atención al cliente.

Protocolo de dilución manual

Para calcular los niveles de fármaco en las muestras que superen el límite superior del análisis cuantitativo, diluir la muestra a mano con el calibrador cero (CAL A). Multiplicar los resultados del ensayo por el factor de dilución. Se recomienda un factor de dilución cuádruple.

$$\text{Factor de dilución manual} = \frac{(\text{volumen muestra} + \text{volumen CAL A})}{\text{Volumen muestra}}$$

9 Resultados

La unidad para expresar los resultados es µg/ml o µmol/l. Para convertir las concentraciones de lamotrigina de µg/ml a µmol/l, multiplicar por 3,90 el valor en µg/ml. El valor de lamotrigina de este ensayo debería ser usado en relación con otras informaciones clínicas. Si el resultado es algún código de error, consultar el manual de instrucciones del instrumento para interpretarlo correctamente.

10 Limitaciones del procedimiento

Este ensayo está concebido exclusivamente para su uso con suero o plasma; véase el Apartado "**Recogida de la muestra y preparación para el análisis**". En general se considera buena práctica usar siempre el mismo método (y la misma matriz) para cada paciente, debido al potencial de variabilidad entre método y método. Véase el Apartado **Valores previstos** más abajo.

11 Valores previstos

El rango de referencia citado de concentraciones de fármaco solamente debe implicar un límite inferior por debajo del cual es relativamente improbable que se produzca una respuesta terapéutica, y un límite superior por encima del cual es relativamente probable que se manifieste toxicidad en los grupos de pacientes objetos de estudio. En general, los médicos que utilizan rangos de referencia de este tipo deben ser conscientes de que, debido a la variabilidad entre individuo e individuo, algunos pacientes podrían obtener un beneficio terapéutico con concentraciones séricas del fármaco fuera de estos rangos, y otros pacientes podrían padecer toxicidad con niveles por debajo del límite inferior del rango de referencia. Se recomienda definir un momento "estándar" para la recogida de la muestra de manera que las concentraciones séricas de mínimo se midan justo antes de la administración siguiente, preferiblemente por la mañana.

Aún no se ha definido ningún margen terapéutico para la lamotrigina. Algunos estudios hacen referencia a un rango teórico para concentraciones de estado estable entre 3 y 15 µg/ml.²⁻⁵ No obstante, no existe una relación clara entre las concentraciones séricas de lamotrigina y la respuesta clínica.²⁻⁵ Debido a las diferencias individuales entre los pacientes y a la coadministración de otros fármacos se han observado coincidencias considerables en las concentraciones de lamotrigina entre respondedores y no respondedores séricos, así como entre niveles séricos asociados al control de los ataques y efectos secundarios.¹⁻¹⁴ En un único estudio, el nivel sérico medio más alto era de 8,8 µg/ml, y menos del 15% de los pacientes declaró haber padecido un episodio adverso a concentraciones séricas inferiores a 10 µg/ml.¹⁵ Efectos secundarios (entre leves y moderados) suelen asociarse a pacientes con concentraciones de lamotrigina superiores a 15 µg/ml.^{2,5,14}

La comedicación afecta el aclaramiento de la lamotrigina, puesto que los inductores enzimáticos lo aumentan mientras el ácido valproico lo reduce.¹⁶ El aclaramiento de la lamotrigina es mayor en niños que en adultos^{17,18} y se reduce moderadamente en la tercera edad.¹⁸ El aclaramiento puede aumentar durante el embarazo,¹⁹⁻²² pero este

aumento es atenuado en mujeres medicadas también con ácido valproico.²⁰ Se conocen estados agudos de sobredosis con concentraciones séricas superiores a 40 µg/ml (156 µmol/l).^{23,24}

La monitorización de las concentraciones de lamotrigina no puede ser el único método de gestión de la terapia farmacológica. Los valores de este ensayo deberían ser usados en relación con la información arrojada por las evaluaciones clínicas y otros procedimientos diagnósticos. Es tarea de los médicos monitorizar cuidadosamente los pacientes durante la terapia y el ajuste de la dosis. Puede ser necesario realizar varias mediciones de la lamotrigina.

12 Características de rendimiento específicas

Las características de rendimiento que se indican a continuación fueron obtenidas con un analizador Roche/Hitachi 917. Cada laboratorio es responsable de verificar el rendimiento usando los parámetros establecidos para sus analizadores.

Sensibilidad

Límite de cuantificación (LoQ)

El LoQ del Ensayo de la lamotrigina de ARK se calculó en conformidad con EP17-A de CLSI y está definido como la concentración más baja para la que se observa una precisión y una recuperación entre ensayos aceptable ($\leq 20\%$ CV con $\pm 15\%$ de recuperación). Se obtuvo un LoQ de 0,85 µg/ml, un valor que está en relación con las características del analizador empleado.

Margen del ensayo

Los márgenes del ensayo van de 0,85 a 40,00 µg/ml. Anotar los resultados por debajo de este margen como $<0,85$ µg/ml o anotar los resultados inferiores al LoQ inferior establecido en su laboratorio para el analizador en cuestión. Anotar los resultados por encima de este margen como $>40,00$ µg/ml o como resultados superiores al LoQ superior establecido en su laboratorio para el analizador en cuestión.

Recuperación

La exactitud (recuperación analítica) se calculó añadiendo lamotrigina concentrada a suero humano negativo a la lamotrigina. Fue añadido un volumen determinado de un concentrado procedente de un lote de lamotrigina altamente pura al suero humano negativo a la lamotrigina, representándose así las concentraciones del fármaco a través del margen del ensayo. Fueron ensayadas seis réplicas de cada muestra en un analizador químico-clínico automatizado. Fue calculado el promedio de los resultados y comparado con la concentración teórica para calcular el valor porcentaje de la recuperación. Los resultados se muestran a continuación.

$$\% \text{ de recuperación} = 100 \times \frac{\text{Concentración media recuperada}}{\text{Concentración teórica}}$$

Concentración teórica (µg/ml)	Concentración media recuperada (µg/ml)	Porcentaje de recuperación
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

Porcentaje medio de recuperación: 99,2

Linealidad

Los estudios de linealidad se realizaron como recomienda el protocolo EP6-A de CLSI/NCCLS. Fue preparada una muestra de suero de 48,00 µg/ml y se hicieron diluciones proporcionales con suero humano negativo a la lamotrigina. Las concentraciones de lamotrigina oscilaban entre 1,00 y 48,00 µg/ml. La linealidad a diluciones específicas fue considerada aceptable si la diferencia porcentual era del $\pm 10\%$ entre los valores de regresión previstos de primer y de segundo orden. Los resultados se muestran a continuación.

Valor estimado (µg/ml)	Resultados (µg/ml)	Resultados previstos (de primer orden)	Resultados previstos (de segundo orden)	Diferencia (en %)
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

*Concentración excede el límite notificable.

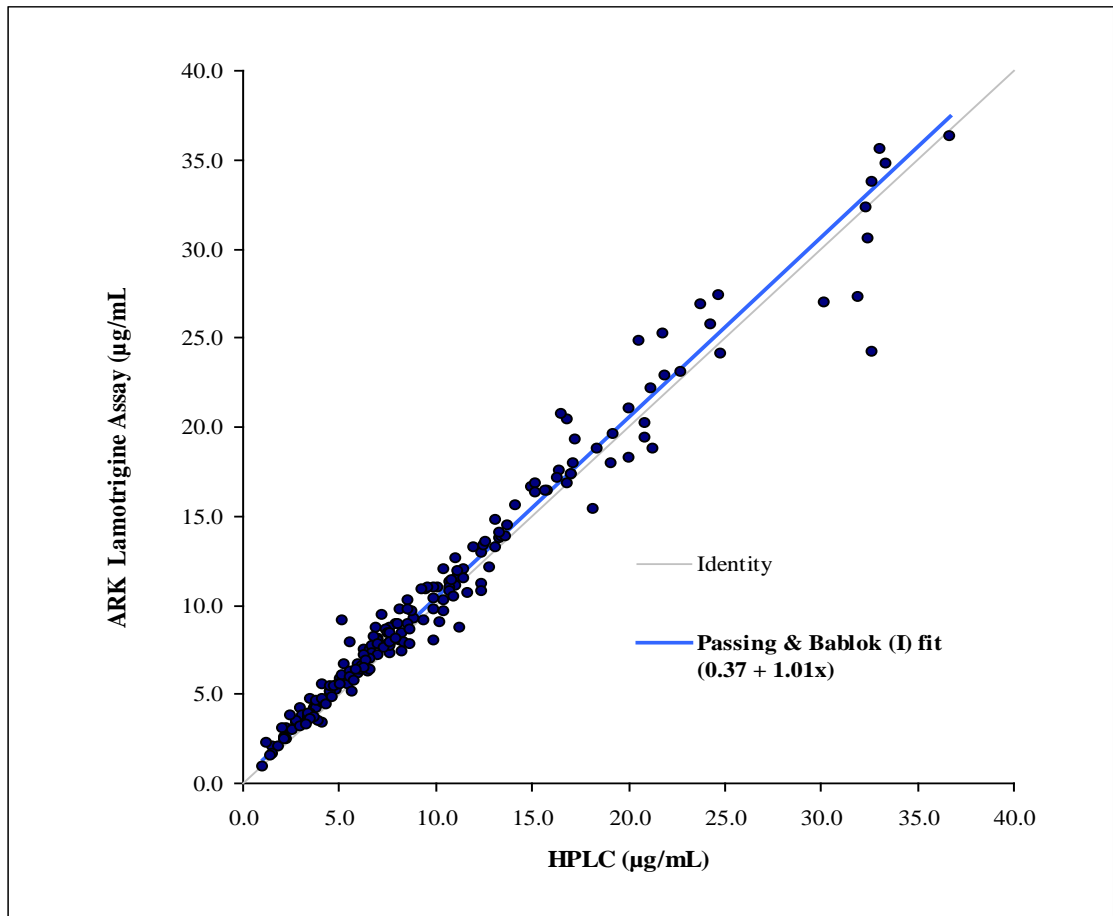
Comparación de métodos

Fueron investigadas las correlaciones ateniéndose al protocolo EP9-A2 de CLSI/NCCLS. Los resultados arrojados por el Ensayo de lamotrigina de ARK se compararon con los resultados de la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, Estudio 1) y con un inmunoensayo turbidimétrico (Estudio 2).

Estudio 1

Las concentraciones de lamotrigina determinadas con HPLC oscilaban entre 1,00 y 36,70 µg/ml. Los valores determinados con el Ensayo de lamotrigina ARK iban de 0,97 a 36,32 µg/l. Abajo figuran los resultados del análisis de la regresión de Passing-Bablok²⁵ para este estudio (con el 95% de límites de confianza).

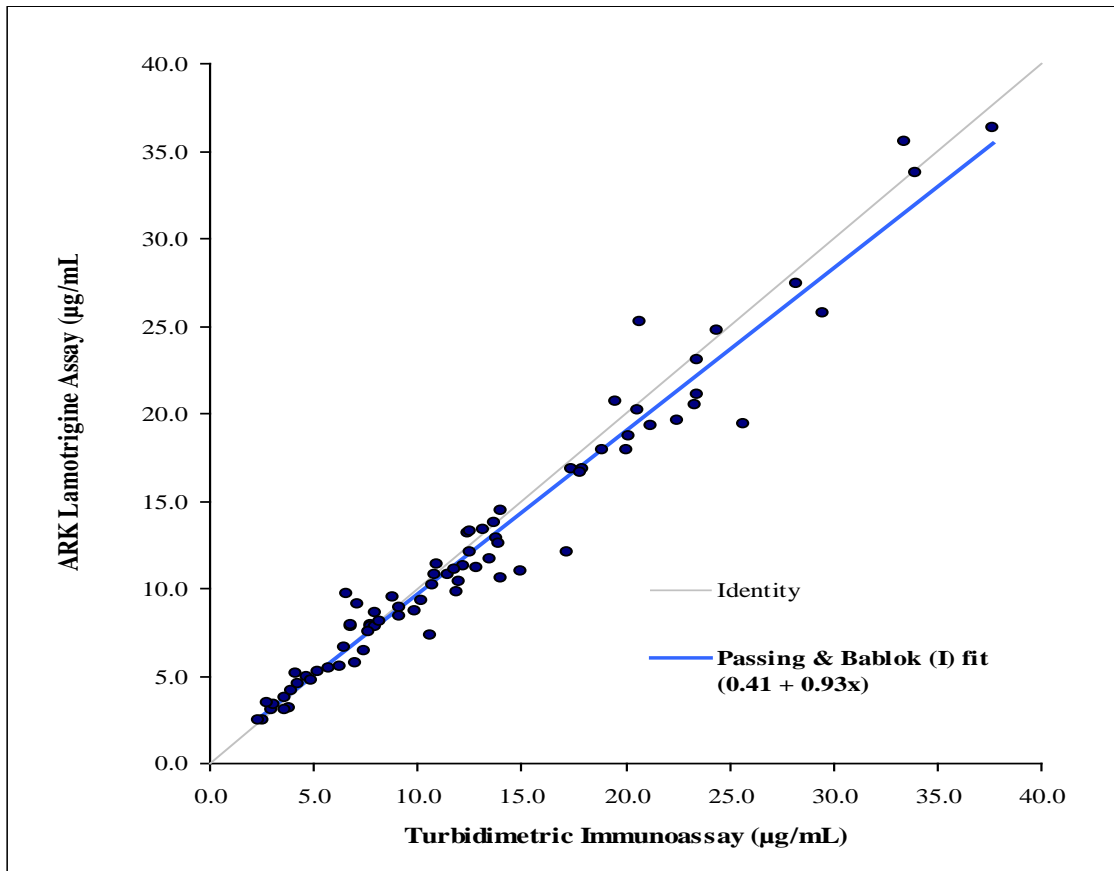
Pendiente	1,01	(de 0,99 a 1,03)
Intersección en y	0,37	(de 0,22 a 0,55)
Coefficiente de correlación (r ²)	0,97	(de 0,96 a 0,98)
Número de muestras	193	



Estudio 2

Las concentraciones de la lamotrigina determinada con inmunoensayo turbidimétrico oscilaban entre 2,28 µg/ml y 37,70 µg/ml. Los valores determinados con el Ensayo de lamotrigina ARK iban de 2,51 a 36,32 µg/l. Abajo figuran los resultados del análisis de la regresión de Passing-Bablok²⁵ para este estudio (con el 95% de límites de confianza).

Pendiente	0,93	(de 0,89 a 0,97)
Intersección en y	0,41	(de 0,07 a 0,74)
Coefficiente de correlación (r ²)	0,96	(de 0,94 a 0,97)
Número de muestras	77	



Precisión

La precisión fue determinada según el procedimiento descrito en el protocolo EP5-A2 de CLSI/NCCLS. En el estudio fueron usados controles de tres niveles y tres muestras mezcladas de suero humano que contenían lamotrigina. Cada nivel fue ensayado por cuadruplicado dos veces al día durante 20 días. Las series diarias distaban entre sí al menos dos horas. Fue calculada la precisión intraserial y la interdiaria, la DE total y los CVs porcentuales. Los resultados se muestran a continuación. Criterios de aceptación: <10% CV total.

Muestra	N	Promedio (µg/ml)	Intraserial		Interdiario		Total	
			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
Control de lamotrigina ARK								
BAJO	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
Calibrador/matriz de control	40	38,04	2,05	5,4	0,95	2,5	2,27	6,0
Suero humano								
BAJO	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
Suero humano mezclado	40	38,24	2,78	7,3	0,61	1,6	3,38	8,8

Sustancias interferentes

Fueron realizados estudios de interferencias empleando como guía el protocolo EP7-A2 de CLSI/NCCLS. Fueron evaluadas concentraciones clínicamente altas de las siguientes sustancias potencialmente interferentes en sueros con niveles conocidos de lamotrigina (aprox. 3 y 15 µg/ml). Fue ensayada cada muestra usando el Ensayo de lamotrigina de ARK junto con un control sérico de la lamotrigina. La medición de la lamotrigina resultó en un error $\leq 10\%$ en presencia de sustancias interferentes a los niveles testados.

Sustancia interferente	Concentración interferente	Porcentaje de recuperación	
		3 µg/ml de lamotrigina	15 µg/ml de lamotrigina
Albumina	12 g/dl	101,5	103,4
Bilirrubina (conjugada)	70 mg/dl	93,6	102,6
Bilirrubina (no conjugada)	70 mg/dl	97,1	105,0
Colesterol	623 mg/dl	98,9	103,8
Gamma globulina	12 g/dl	106,8	104,4
Hemoglobina	1000 mg/dl	98,2	97,0
Intralipid®	1000 mg/dl	94,5	94,3
Factor reumatoide	1100 UI/ml	107,3	108,9
Triglicéridos	618 mg/dl	101,7	104,0
Ácido úrico	30 mg/dl	101,0	99,6

Especificidad

El metabolito principal de la lamotrigina, otros fármacos que se suelen coadministrar con la lamotrigina y otros fármacos antiepilépticos fueron testados para determinar si dichos compuestos influyen sobre la cuantificación de la concentración de lamotrigina con el Ensayo de lamotrigina de ARK. Se añadieron altos niveles de dichos compuestos a las mezclas de suero, con nivel terapéutico de lamotrigina bajo (3 µg/l) y alto (15 µg/l). Las muestras fueron analizadas y las concentraciones de lamotrigina de las muestras que contenían el interferente fueron comparadas con el control sérico.

Metabolitos

La vía metabólica principal de la lamotrigina es por acción de la uridinafosfato glucuroniltransferasa que degrada el fármaco a un metabolito farmacológicamente inactivo, la 2-N-glucuronida.²⁶⁻²⁸ Con HPLC y electroforesis capilar fue detectada 2-N-metil lamotrigina en plasma humano.^{27,28} Se supone la formación de otros metabolitos menores, el 2-N-óxido de lamotrigina y la 5-N- glucuronida de lamotrigina.²⁶ Se testó la reactividad cruzada de los metabolitos 2-N glucuronida de lamotrigina, 2-N-metil de lamotrigina y 2-N-óxido de lamotrigina. Estos metabolitos fueron añadidos a dos muestras separadas de las que una contenía una concentración baja de lamotrigina y otra una concentración alta, es decir, 3 y 15 µg/ml respectivamente.

Metabolito*	Concentración de metabolito (µg/ml)	Reactividad cruzada (en porcentaje)	
		Lamotrigina (3 µg/ml)	Lamotrigina (15 µg/ml)
2-N-glucuronida de lamotrigina	50,0	2,41	1,86
	25,0	2,57	1,09
	12,5	2,91	1,92
	9,0	2,15	1,57
2-N-metil lamotrigina	400,0	0,04	0,21
	200,0	0,07	0,02
	80,0	0,10	0,24
2-N-óxido de lamotrigina	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 Bibliografía sugiere que hay pruebas débiles de presencia de metabolitos menores en el plasma humano.²⁵

Fármaco que presenta reacción cruzada

Se testó la reactividad cruzada del anticuerpo contra la trimetoprima con la siguiente concentración. Fue añadida una alta concentración al suero humano normal con conocidos niveles de lamotrigina (aprox. 3 y 15 µg/ml) para luego realizar un ensayo con un control sérico de la lamotrigina. Los resultados se muestran a continuación.

Trimetoprima (µg/ml)	Porcentaje de reactividad cruzada		Recuperación porcentual	
	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

Habría que interpretar con cautela los resultados del Ensayo de lamotrigina de ARK si el paciente es tratado también con trimetoprima.

Interferencia con fármacos

El anticuerpo específico para la lamotrigina no presenta reacción cruzada con la mayoría de los demás fármacos antiepilépticos ni coadministrados. Por otro lado, altos niveles de trimetoprima sí podrían interferir debido a las similitudes estructurales con la lamotrigina. Fue añadida una alta concentración de cada compuesto dentro del suero humano normal con los conocidos niveles de lamotrigina (aprox. 3 y 15 µg/ml) para luego realizar un ensayo con un control sérico de la lamotrigina. La medición de la lamotrigina resultó en un error $\leq 10\%$ en presencia de compuestos a los niveles testados.

Compuesto	Conc. probada (µg/ml)	Porcentaje de recuperación	
		3 µg/ml de lamotrigina	15 µg/ml de lamotrigina
Acetaminofén	200	103,7	99,1
Acetazolamida	100	101,2	99,2
Ácido acetilsalicílico	1000	100,8	100,7
Amikacina	100	95,7	97,0
Amitriptilina	20	99,0	97,9
Amoxapina	40	104,7	101,2
Anfotericina B	100	94,0	91,6
Ampicilina	100	97,7	94,1
Ácido ascórbico	100	98,5	94,4

Compuesto	Conc. probada ($\mu\text{g/ml}$)	Porcentaje de recuperación	
		3 $\mu\text{g/ml}$ de lamotrigina	15 $\mu\text{g/ml}$ de lamotrigina
Baclofeno	100	95,8	90,9
Bupropión	40	98,8	106,2
Cafeína	100	101,3	103,2
Carbamazepina	120	104,3	103,2
10,11 epoxido de carbamazepina	120	101,7	99,0
10- Hidroxicarbamazep ina	100	96,2	94,3
Cloranfenicol	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
Digoxina	80	103,4	97,6
Doxepina	20	101,6	103,1
Eritromicina	200	103,6	103,9
Etanol	4000	94,0	98,2
Etotoína	100	101,3	101,9
Etosuximida	250	101,0	96,4
Felbamato	250	103,0	101,4
Fluoxetina	20	102,2	97,0
Furosemida	100	99,8	97,1
Gabapentina	200	103,8	98,1
Gentamicina	100	99,8	98,6
Haloperidol	20	104,1	100,3
Heparina	200 U/ml	99,0	100,5
Ibuprofeno	500	101,6	96,2
Imipramina	20	99,6	97,7
Kanamicina B	200	98,5	100,5

Compuesto	Conc. probada ($\mu\text{g/ml}$)	Porcentaje de recuperación	
		3 $\mu\text{g/ml}$ de lamotrigina	15 $\mu\text{g/ml}$ de lamotrigina
Levetiracetam	400	103,6	101,9
Lidocaína	100	101,6	101,8
Lincomicina	1000	106,0	99,7
Mefenitoína	100	95,7	103,9
Mesoridazina	40	97,6	101,7
Meticilina	250	95,2	99,4
Naproxeno	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-fenil-etil- malonamida (PEMA)	1000	100,1	100,9
Penicilina V	100	100,4	101,4
Perfenazina	100	99,5	103,2
Fenobarbital	200	101,0	98,9
Fenitoína	200	100,0	100,8
Pregabalina	200	99,6	98,4
Primidona	100	98,7	102,5
Procainamida	100	100,6	101,9
Proclorperazina	40	99,4	90,3
Ranitidina	100	104,0	97,8
Rifampicina	100	101,6	97,7
Risperidona	20	98,0	100,2
Sertralina	100	101,5	101,9
Espectinomina	100	97,7	103,1
Stiripentol	100	102,3	101,6
Sulfametoxazol	400	99,2	99,2

Compuesto	Conc. probada (µg/ml)	Porcentaje de recuperación	
		3 µg/ml de lamotrigina	15 µg/ml de lamotrigina
Teofilina	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
Ácido valproico	600	100,8	96,8
Vancomicina	250	96,5	95,0
Vigabatrina	150	97,8	101,0
Zonisamida	400	97,9	99,6

13 Bibliografía

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 Marcas registradas

ARKTM es una marca registrada de **ARK** Diagnostics, Inc.
Donde aparezcan otros nombres de producto, estos también podrían ser marcas registradas.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 EE. UU.

Impreso en EE.UU.
Revisado en febrero de 2017
1600-0179-00ES Rev 04