

ARK™ Gabapentin Assay

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo di ARK Diagnostics, Inc. prima di effettuare il dosaggio ARK Gabapentin 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.

Segnalare eventuali incidenti gravi avvenuti con il dispositivo al fabbricante e all'autorità competente appropriata, secondo i casi. Una sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni è disponibile tramite Eudamed (Banca dati europea dei dispositivi medici), SRN: US-MF-000023925.

Servizio Clienti


48089 Fremont Blvd

Fremont, CA 94538 USA

Tel.: 1-877-869-2320

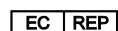
Fax: 1-510-270-6298

customersupport@ark-tdm.com

www.ark-tdm.com



2797













Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands



MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Switzerland

Legenda dei simboli utilizzati

	Codice del lotto	 YYYY- MM-DD	Utilizzare entro/Data di scadenza
	Numero di catalogo		Fabbricante
	Mandatario	 2797	Marchio CE con il numero di identificazione dell'organismo notificato
	Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i>		Limiti di temperatura
	Consultare le istruzioni per l'uso		Reagente 1/Reagente 2
Rx Only	Uso consentito esclusivamente su prescrizione		

1 Denominazione

ARKTM Gabapentin Assay

2 Finalità d'uso

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

3 Riassunto e spiegazione del test

Gabapentin [Neurontin[®], acido 1-(aminometil)-cicloesanoacetico] è indicato per l'uso quale terapia aggiuntiva per il trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria nei pazienti con più di 12 anni di età affetti da epilessia e quale terapia aggiuntiva per il trattamento delle crisi parziali nei pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 anni. Gabapentin è indicato anche per il trattamento della nevralgia post erpetica degli adulti.¹

4 Principi del metodo

ARK Gabapentin Assay è un immunodosaggio omogeneo basato sul principio di competizione tra il gabapentin presente nel campione e il gabapentin marcato 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 gabapentin nel campione, l'attività enzimatica aumenta ed è direttamente proporzionale alla concentrazione di gabapentin. 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
5025-0001-00	ARK Gabapentin Assay	1 x 28 mL
5025-0001-01	Reagente [R1] – Anticorpo/Substrato Anticorpi policlonali di coniglio anti-gabapentin, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	
	Reagente [R2] – Enzima Gabapentin marcato con G6PDH batterica, tampone, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 14 mL

Manipolazione e conservazione dei reagenti

I reagenti ARK Gabapentin Assay vengono forniti in stato liquido, pronti per l'uso e possono essere utilizzati immediatamente dopo essere stati tolti dal frigorifero. Quando non vengono utilizzati, 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 stampata 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.**

I prodotti ARK Gabapentin contengono ≤0,09% di sodio azoturo. A titolo precauzionale, le tubazioni e la strumentazione interessate devono essere risciacquate adeguatamente con acqua, per ridurre il possibile accumulo di azidi metalliche esplosive. Non è richiesta alcuna precauzione particolare per la manipolazione degli altri componenti del dosaggio.

6 Avvertenze e precauzioni

- Per uso **diagnostico *in vitro***. Uso consentito esclusivamente su prescrizione.
- 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.
- I reagenti contengono ≤0,09% di sodio azoturo.

7 Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi

- Spetta a ciascun laboratorio fornire un campione valido per l'analisi secondo le proprie procedure di qualità.
- 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 di gabapentin. 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
- Il prelievo di sangue deve essere eseguito utilizzando provette dedicate compatibili per l'uso con il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM).
- Seguire le raccomandazioni del produttore delle provette per la raccolta, il trattamento e la centrifugazione.
- Il documento GP44-A4 del CLSI illustra le procedure volte a ridurre al minimo gli artefatti dovuti alla raccolta e alla manipolazione dei campioni per i comuni test di laboratorio.²⁵
- 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.
- La presenza di bolle d'aria o schiuma nei campioni può determinare un volume insufficiente di campione dispensato e causare la generazione di risultati errati.
- Ciascun laboratorio deve fare riferimento alla letteratura disponibile e ai dati interni relativi alla stabilità dei campioni.
- È preferibile analizzare campioni "freschi". 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°C .
- **Trattare tutti i campioni dei pazienti come potenzialmente infettivi.**

8 Procedura

Materiali forniti

ARK Gabapentin Assay – **REF** 5025-0001-00

ARK Gabapentin Assay, Roche® cobas c pack – **REF** 5025-0001-01

Materiali necessari – forniti a parte

ARK Gabapentin Calibrator – **REF** 5025-0002-00

Quality Controls – ARK Gabapentin Control – **REF** 5025-0003-00

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**.

Il dosaggio può essere utilizzato su numerosi analizzatori di chimica clinica automatizzati con determinazione fotometrica a 340 nm. Consultare la scheda tecnica specifica dell'analizzatore per la programmazione del dosaggio ARK Gabapentin, che può essere richiesta al distributore o al Servizio clienti ARK. Le schede dei protocolli di applicazione, suddivise secondo le categorie CLIA o recanti il marchio CE, sono state verificate dal fabbricante. Spetta al laboratorio eseguire tutte le procedure di validazione appropriate per l'utilizzo del dosaggio con altre impostazioni o altri analizzatori.

Per la manutenzione giornaliera fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

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 Gabapentin 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.

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 Gabapentin 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 gabapentin 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 di gabapentin da µg/mL a µmol/L, moltiplicare µg/mL per 5,84. Il valore di gabapentin 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

Un range terapeutico per il gabapentin non è stato ben definito. Il range di riferimento proposto è compreso tra 2 µg/mL e 20 µg/mL^{2,3}. Alcuni studi condotti suggeriscono che le risposte ottimali al gabapentin in pazienti con crisi parziali difficili da trattare si ottengono a concentrazioni >2 µg/mL⁴ o in un range compreso tra 4 e 11 µg/mL⁵, mentre altri indicano un range più elevato, da 6 a 21 µg/mL². È stato riferito che la tossicità con il gabapentin tende a svilupparsi con maggiore frequenza quando le concentrazioni sieriche superano i 25 µg/mL.⁶ La variabilità interindividuale può essere influenzata dall'assorbimento del farmaco saturabile dose-dipendente e di conseguenza dalle proprietà farmacocinetiche variabili.⁷

L'insufficienza renale è un fattore di rischio significativo per l'accumulo e la tossicità del gabapentin. Come riferito in letteratura,⁸⁻¹⁷ la tossicità del gabapentin in pazienti con disfunzione renale può manifestarsi sotto forma di coma, mioclono, tremore, perdita dell'udito, alterazioni dello stato di coscienza, alterazioni dello stato mentale o rabdomiolisi. I pazienti anziani senza malattie renali accertate possono rispondere con un rapporto concentrazione/dose di gabapentin più elevato rispetto ai giovani adulti.¹⁸ Il dosaggio delle concentrazioni di gabapentin 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. Potrebbero essere necessarie misurazioni multiple di gabapentin.

Il range di riferimento per le concentrazioni di farmaco indicato rappresenta unicamente il limite inferiore al di sotto del quale la risposta terapeutica appare piuttosto improbabile e il limite superiore al di sopra del quale è probabile che si sviluppi tossicità nelle popolazioni di pazienti specifiche oggetto di studio. In linea generale, i medici che utilizzano range di riferimento simili a quelli proposti devono tenere conto che, in virtù delle variazioni individuali, i pazienti potrebbero avere un beneficio terapeutico a concentrazioni sieriche di farmaco che non rientrano in questi range e sviluppare tossicità a livelli più bassi rispetto al limite inferiore del range di riferimento. Poiché il gabapentin ha un'emivita relativamente breve, il momento del prelievo rispetto all'assunzione della dose è importante ai fini dell'interpretazione della concentrazione di farmaco. Il prelievo deve essere standardizzato, onde assicurare che le concentrazioni sieriche minime siano misurate immediatamente prima dell'assunzione della dose successiva, preferibilmente al mattino.³

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 Gabapentin 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 $\leq 20\%$ con recupero $\pm 15\%$). Il LOQ

è risultato pari a 0,75 µg/mL e può dipendere dalle prestazioni specifiche dell'analizzatore.

Range di dosaggio

Il range del dosaggio è compreso tra 0,75 e 40,0 µg/mL. Riportare i risultati inferiori a questo range come <0,75 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 >40,0 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 il gabapentin concentrato al siero umano negativo per il gabapentin. Un concentrato stock di gabapentin purissimo è stato aggiunto volumetricamente a siero umano negativo per il gabapentin, 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 media recuperata (µg/mL)	Recupero (%)
1,0	0,99	98,5
2,0	2,07	103,3
3,5	3,55	101,3
9,0	8,98	99,7
16,0	16,03	100,2
22,0	22,00	100,0
28,0	27,85	99,5
35,0	35,59	101,7
40,0	41,49	103,7

Recupero medio (%): 100,9

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 48,0 µg/mL e sono state eseguite delle diluizioni proporzionali con siero umano negativo per il gabapentin. Le concentrazioni di gabapentin sono risultate comprese tra 0,75 e 48,0 µg/mL. La linearità a diluizioni specifiche è stata considerata accettabile se la differenza percentuale era pari al $\pm 10\%$ rispetto al valore di regressione del 1° e del 2° ordine previsto o $\pm 15\%$ pari o inferiore a 1,0 µg/mL. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante.

Teorico (µg/mL)	Risultati (µg/mL)	Risultati previsti 1° ordine	Risultati previsti 2° ordine	Differenza (%)
0,75	0,73	0,76	0,85	12,0
1,0	1,0	1,0	1,1	8,4
2,4	2,4	2,4	2,4	2,2
3,2	3,3	3,2	3,2	1,1
4,8	4,9	4,8	4,8	0,0
8,0	8,0	8,0	7,9	-0,7
12,0	11,9	12,0	11,9	-0,9
24,0	23,6	23,9	23,8	-0,6
32,0	31,8	31,9	31,8	-0,3
40,0	39,7	39,8	39,9	0,2
48,0*	48,1	47,8	48,1	0,6

*La concentrazione è maggiore del limite riportabile.

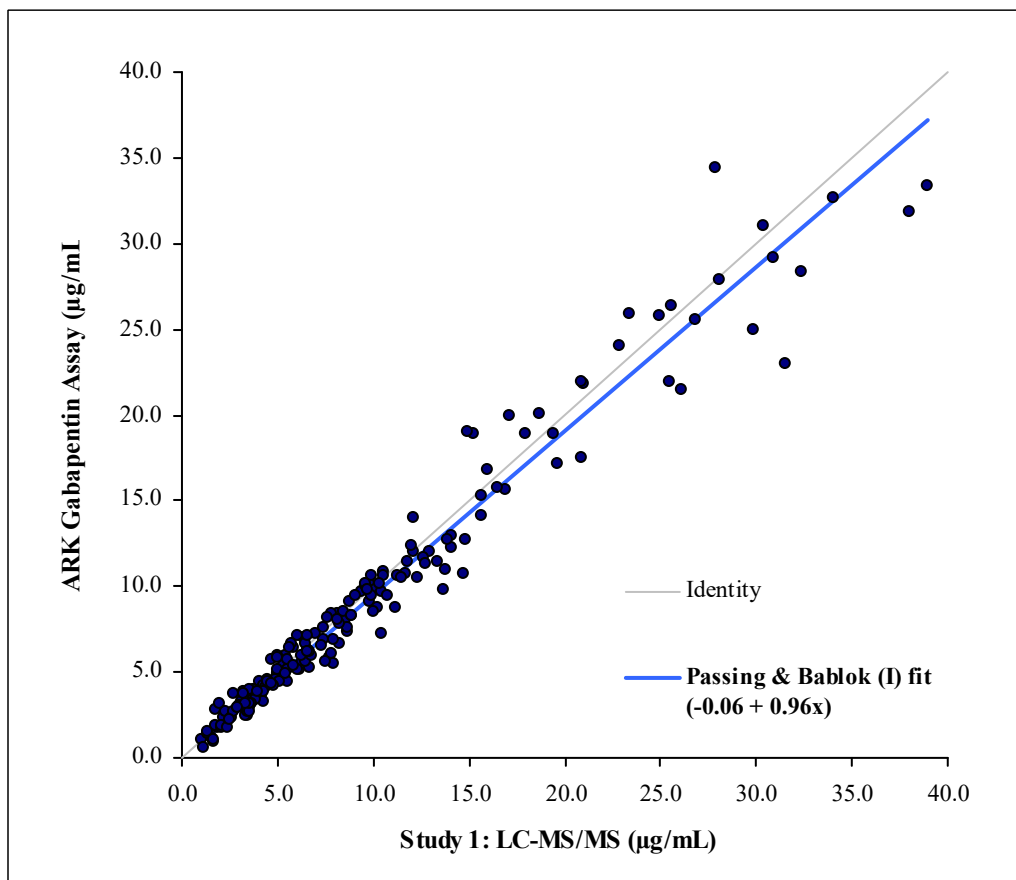
Confronto dei metodi

Sono stati eseguiti degli studi di correlazione usando il protocollo EP9-A2 del CLSI/NCCLS. I risultati del dosaggio ARK Gabapentin sono stati confrontati con i risultati ottenuti da tre studi che utilizzano le metodologie cromatografia liquida ad alta prestazione – spettrometria di massa (LC-MS/MS, studio 1), HPLC (studio 2) e LC-MS/MS (studio 3).

Studio 1

Le concentrazioni di gabapentin ottenute con il metodo LC-MS/MS sono risultate comprese tra 1,0 e 39,0 µg/mL. I valori ARK Gabapentin erano compresi tra 0,6 e 34,4 µg/mL. I risultati dell'analisi di regressione di Passing-Bablok¹⁹ per lo studio sono riportati di seguito (con intervallo di confidenza al 95%).

Pendenza	0,96	(0,92 - 0,99)
Intercetta y	- 0,06	(-0,28 - 0,18)
Coefficiente di correlazione (r ²)	0,96	(0,95 - 0,97)
Numero di campioni	183	



Translation of graph

Dosaggio ARK Gabapentin ($\mu\text{g/mL}$)

[pls. replace dot with comma in x and y-coordinates], for instance:

40,0

35,0

....

0,0

5,0

.....

Identità

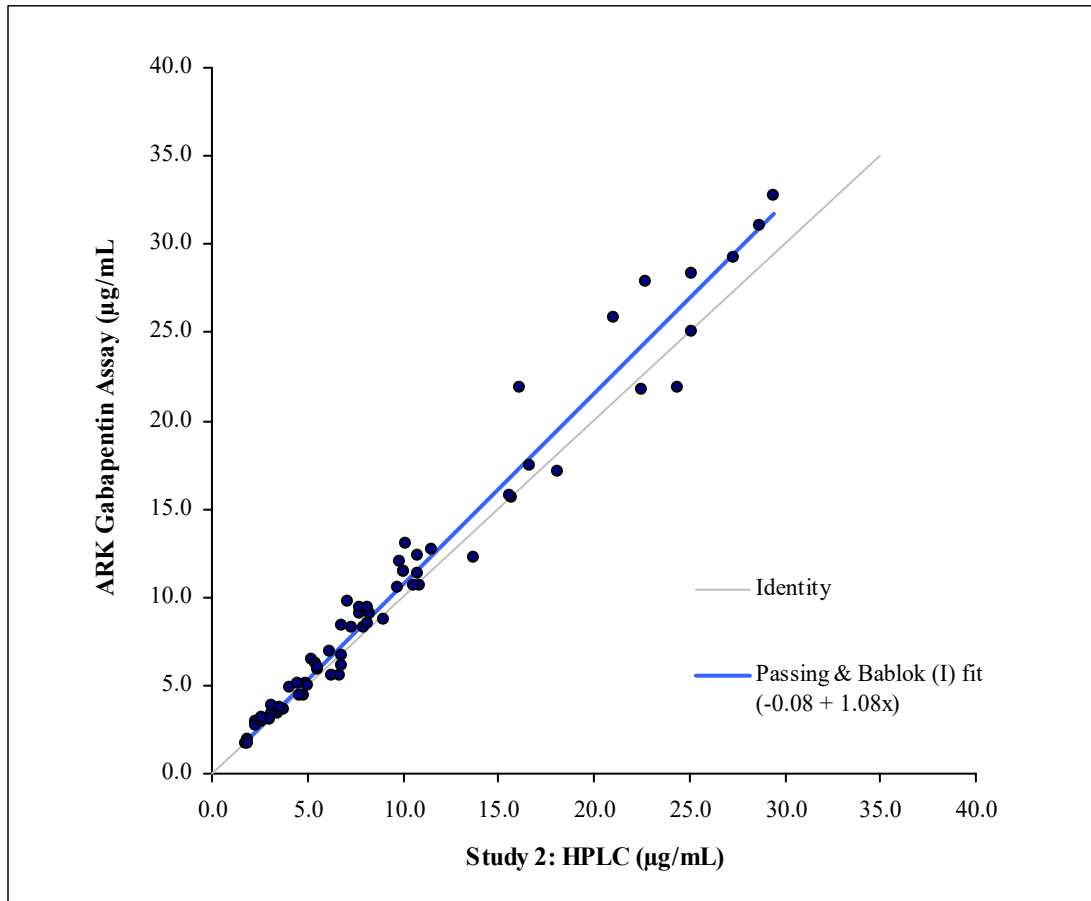
Fittaggio Passing e Bablok (I) (-0,06 + 0,96x)

Studio 1: LC-MS/MS ($\mu\text{g/mL}$)

Studio 2

Le concentrazioni di gabapentin ottenute con il metodo HPLC sono risultate comprese tra 1,8 e 29,4 $\mu\text{g/mL}$. I valori di ARK Gabapentin erano compresi tra 1,6 e 32,6 $\mu\text{g/mL}$. I risultati dell'analisi di regressione di Passing-Bablok¹⁹ per lo studio sono illustrati di seguito (con intervallo di confidenza al 95%).

Pendenza	1,08	(1,03 - 1,13)
Intercetta y	-0,08	(-0,35 - 0,25)
Coefficiente di correlazione (r^2)	0,97	(0,95 - 0,98)
Numero di campioni	64	



Translation of graph

Dosaggio ARK Gabapentin (µg/mL)

[pls. replace dot with comma in x and y-coordinates], for instance:

40,0

35,0

....

0,0

5,0

.....

Identità

Fittaggio Passing e Bablok (I)

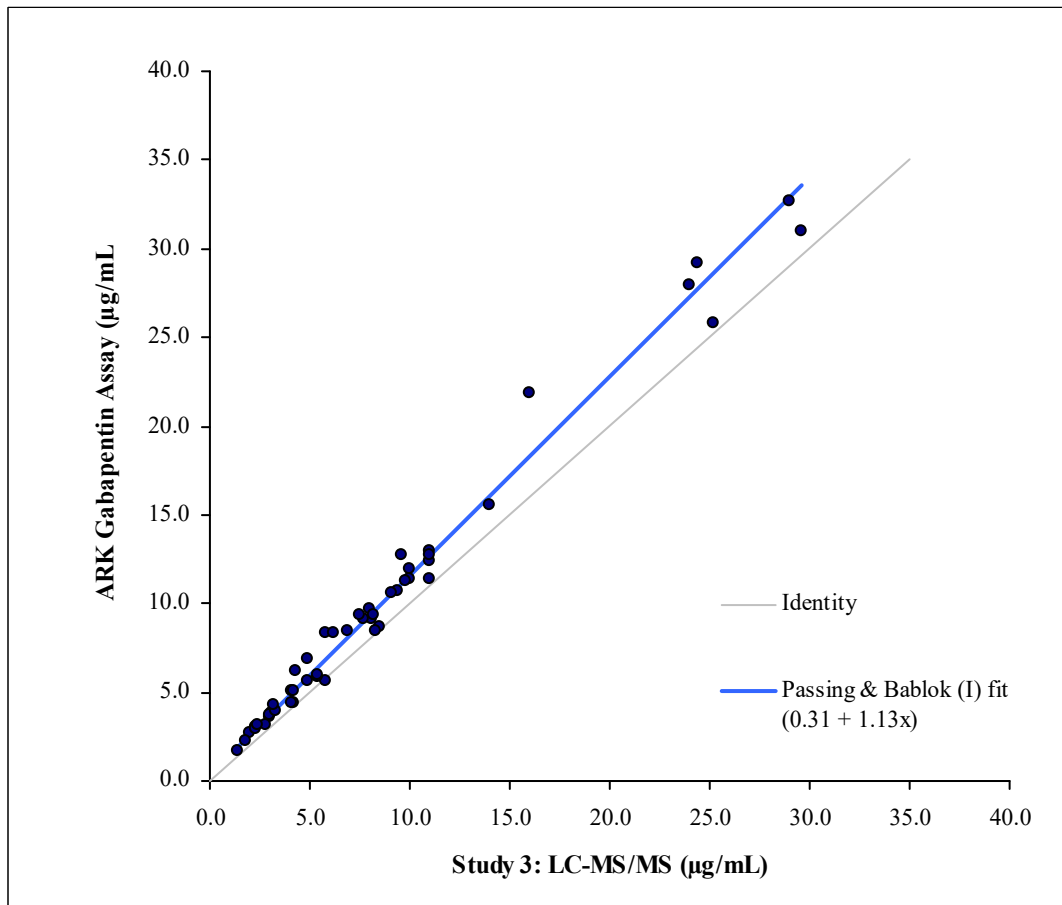
(-0,08 + 1,08x)

Studio 2: HPLC (µg/mL)

Studio 3

Le concentrazioni di gabapentin ottenute con il metodo LC-MS/MS sono risultate comprese tra 1,4 e 29,6 µg/mL. I valori ARK Gabapentin erano compresi tra 1,6 e 32,6 µg/mL. I risultati dell'analisi di regressione di Passing-Bablok¹⁹ dello studio sono illustrati di seguito (con intervallo di confidenza al 95%).

Pendenza	1,13	(1,08 - 1,17)
Intercetta y	0,31	(0,06 - 0,52)
Coefficiente di correlazione (r ²)	0,98	(0,97 - 0,99)
Numero di campioni	49	



Translation of graph

Dosaggio ARK Gabapentin ($\mu\text{g/mL}$)

[pls. replace dot with comma in x and y-coordinates], for instance:

40,0

35,0

....

0,0

5,0

.....

Identità

Fittaggio Passing e Bablok (I)

(-0,31 + 1,13x)

Studio 3: LC-MS/MS ($\mu\text{g/mL}$)

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 gabapentin. Ciascun livello è stato analizzato in quadruplicato due volte al giorno per 20 giorni. Ciascuna seduta analitica 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 Gabapentin Control								
BASSO	160	2,5	0,08	3,3	0,10	3,9	0,14	5,6
MEDIO	160	7,9	0,21	2,6	0,26	3,3	0,35	4,4
ALTO	160	24,6	0,48	1,9	0,65	2,7	0,88	3,6
Siero umano								
BASSO	160	2,2	0,11	4,7	0,11	4,8	0,17	7,7
MEDIO	160	7,3	0,58	2,4	0,25	3,4	0,33	4,6
ALTO	160	24,9	0,54	2,2	0,97	3,9	1,17	4,7

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 gabapentin (circa 2 e 20 µg/L). Ciascun campione è stato analizzato usando il dosaggio ARK Gabapentin Assay e un controllo sierico di gabapentin. La misurazione di gabapentin ha dato luogo ad un errore ≤10% con i livelli di sostanze interferenti testate.

Sostanza interferente	Concentrazione della sostanza interferente	Recupero (%)	
		2 µg/mL di gabapentin	20 µg/mL di gabapentin
Albumina	12 g/dL	102,1	98,2
Bilirubina - coniugata	70 mg/dL	95,2	98,3
Bilirubina - non coniugata	70 mg/dL	106,6	98,4
Colesterolo	623 mg/dL	101,6	98,0
Gammaglobuline	12 g/dL	103,2	99,7
Emoglobina	1000 mg/dL	102,5	101,6
Intralipid®	1500 mg/dL	97,0	99,2
Fattore reumatoide	1100 IU/mL	97,0	97,1
Trigliceridi	1220 mg/dL	105,6	99,6
Acido urico	30 mg/dL	106,6	97,9

Specificità

Il gabapentin viene eliminato dalla circolazione sistemica unicamente per escrezione renale come farmaco immodificato e non viene metabolizzato in misura apprezzabile dall'uomo.¹ Di conseguenza, non sono presenti metaboliti noti che potrebbero interferire con la misurazione del gabapentin.

I medicinali che vengono di routine somministrati in concomitanza a gabapentin, farmaci antiepilettici o L-aminoacidi sono stati analizzati per stabilire se tali composti influiscono sulla determinazione quantitativa delle concentrazioni di gabapentin usando il dosaggio ARK Gabapentin Assay. Livelli elevati di tali composti sono stati aggiunti ai pool di siero che contenevano livelli terapeutici bassi (2 µg/mL) ed elevati (20 µg/mL) di gabapentin. I campioni sono stati analizzati e le concentrazioni di gabapentin nei campioni contenenti gabapentin, farmaci antiepilettici o L-aminoacidi somministrati in concomitanza sono state confrontate con il siero di controllo.

Farmaco interferente: pregabalin

Il pregabalin è stato analizzato in concentrazioni da 15 a 100 µg/mL in presenza di concentrazioni basse (2 µg/mL) o alte (20 µg/mL) di gabapentin. Alte concentrazioni di pregabalin possono interferire aumentando i valori di gabapentin. I livelli di pregabalin nel plasma di pazienti sottoposti a terapia presentavano un range approssimativo da 0,2 a 14,2 µg/mL.²⁰⁻²³ Sono stati riferiti livelli eccessivi di pregabalin fino a 60 µg/mL in combinazione con lamotrigina in un caso di auto-avvelenamento.²⁴ I risultati delle prove di interferenza sono riportati nella tabella sottostante.

Pregabalin (µg/mL)	Reattività crociata (%)		Recupero (%)	
	Gabapentin (2 µg/mL)	Gabapentin (20 µg/mL)	Gabapentin (2 µg/mL)	Gabapentin (20 µg/mL)
100	1,10	1,95	156,9	109,7
50	1,18	2,06	130,6	105,1
15	1,13	- 1,47	108,9	98,9

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

Farmaci interferenti

L'anticorpo selettivo per il gabapentin non ha dato luogo a reattività crociata con la maggior parte degli altri antiepilettici o farmaci analizzati, somministrati in concomitanza. A causa delle somiglianze strutturali con il gabapentin, livelli elevati di pregabalin potrebbero dare luogo ad interferenze. Un'alta concentrazione di ciascuno dei composti farmaceutici è stata addizionata a siero umano normale contenente livelli noti di gabapentin (circa 2 e 20 µg/mL); i campioni così ottenuti sono stati analizzati unitamente a un controllo sierico di gabapentin. La misurazione di gabapentin ha dato luogo ad un errore ≤10% con i livelli di composti farmaceutici testati.

Composto	Concentrazione (µg/mL)	Recupero (%)	
		Gabapentin (2 µg/mL)	Gabapentin (20 µg/mL)
Acido γ-aminobutirrico	100	97,8	99,2
Acido L-2-aminobutirrico	100	98,6	99,2
Acetaminofene	200	98,7	98,1
Acetazolamide	100	99,2	98,6
Acido acetilsalicilico	1000	100,6	100,4
Amikacina	100	100,2	98,7

Composto	Concentrazione (µg/mL)	Recupero (%)	
		Gabapentin (2 µg/mL)	Gabapentin (20 µg/mL)
Amitriptilina	20	98,2	97,9
Amoxapina	40	98,9	99,6
Amfotericina B	100	98,2	98,2
Ampicillina	100	100,8	100,0
Acido ascorbico	100	97,3	98,3
Baclofene	100	103,3	100,6
Bupropione	40	106,9	100,6
Caffeina	100	99,8	99,8
Carbamazepina	120	99,4	98,9
Carbamazepina- 10, 11 epossido	120	98,9	98,9
10-Idrossi-carbamazepina	100	102,8	100,4
Cloramfenicolo	250	101,4	96,7
Clorpromazina	20	103,1	100,8
Citalopram	20	102,8	100,8
Clobazam	100	96,3	108,0
Clonazepam	20	101,2	101,4
Ciclosporina A	40	95,1	97,2
Diazepam	20	102,6	100,5
Digossina	80	103,0	101,8
Doxepina	20	103,9	101,2
Eritromicina	200	97,9	98,9
Etanolo	4000 (0,4%)	105,2	99,3
Etotoina	100	97,1	97,5
Etosuccimide	250	95,8	99,6
Felbamato	250	98,2	99,1
Fluoxetina	20	103,8	101,2
Furosemide	100	95,2	98,0
Gentamicina	100	100,0	100,4
Aloperidolo	20	102,5	101,7
Eparina	200 U/mL	94,8	96,2
Ibuprofene	500	96,5	96,9
Imipramina	20	101,2	101,1
Kanamicina B	200	96,7	101,3
Lamotrigina	250	102,9	95,9
Levetiracetam	400	97,4	96,0
Lidocaina	100	97,7	98,7
Lincomicina	1000	102,4	100,4
Mefenitoina	100	100,6	99,6
Mesoridazina	40	106,2	96,2
Meticillina	250	101,5	98,0
Naproxene	600	100,2	97,3
Neomicina	1000	97,8	102,1

Composto	Concentrazione (µg/mL)	Recupero (%)	
		Gabapentin (2 µg/mL)	Gabapentin (20 µg/mL)
Niacina	100	98,9	100,3
Nitrazepam	20	96,5	97,5
Nortriptilina	20	101,6	97,1
Olanzapina	20	99,9	98,5
Oxcarbazepina	200	100,9	100,8
Paroxetina	40	102,4	96,0
2-feniletil-malonamide (PEMA)	1000	105,8	98,7
Penicillina V	100	95,8	99,0
Perfenazina	100	102,4	99,0
Fenobarbitale	200	100,3	98,3
Fenitoina	200	96,9	93,6
Primidone	100	93,0	99,1
Procainamide	100	95,9	95,9
Proclorperazina	40	97,8	98,7
Ranitidina	100	97,2	98,3
Rifampina	100	95,3	102,4
Risperidone	20	101,8	103,2
Sertralina	100	98,5	97,5
Spectinomocina	100	98,3	102,1
Stiripentolo	100	95,9	96,7
Sulfametossazolo	400	97,5	98,0
Teofillina	200	103,0	100,5
Tioridazina	20	102,6	102,5
Tobramicina	100	94,6	100,3
Tiagabina	200	91,6	97,9
Topiramato	250	96,9	96,9
Trimetoprim	40	96,7	99,0
Acido valproico	600	96,7	96,9
Vancomicina	250	100,3	99,8
Vigabatrin	150	101,3	99,9
Zonisamide	400	98,6	104,1

Interferenza da L-aminoacido

Gli L-aminoacidi sotto elencati hanno determinato una percentuale di errore <10% nel rilevare il gabapentin alle concentrazioni analizzate.

Composto	Concentrazione (µg/mL)	Recupero (%)	
		Gabapentin (2 µg/mL)	Gabapentin (20 µg/mL)
L-arginina	100	96,9	104,4

Composto	Concentrazione (µg/mL)	Recupero (%)	
		Gabapentin (2 µg/mL)	Gabapentin (20 µg/mL)
L-asparagina	100	95,1	101,8
Acido L-aspartico	25	93,9	102,0
L-cisteina	25	92,6	101,9
Acido L-glutammico	100	95,7	101,4
L-glicina	100	98,0	100,8
L-istidina	100	92,2	102,5
L-isoleucina	100	92,2	101,9
L-leucina	100	96,3	101,5
L-metionina	25	93,3	100,9
L-fenilalanina	50	94,4	99,6
L-serina	50	95,1	99,3
L-treonina	100	95,6	100,7
L-tirosina	100	93,9	99,0
L-alanina	150	98,9	97,0
L-lisina	150	97,8	98,2
L-prolina	150	96,0	98,3
L-valina	150	97,5	97,7
L-triptofano	150	98,0	99,1
L-glutammina	350	97,3	96,9

13 Bibliografia

1. Foglietto illustrativo di Neurontin[®], aprile 2009. Pfizer Inc. New York, NY.
2. Wilson, E. A. et al. 1998. High dose gabapentin in refractory partial epilepsy: clinical observations in 50 patients. *Epilepsy Res* **29**:161–166.
3. 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.
4. Sivenius, J. et al. 1991. Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* **32**:539–542.
5. Mirza, W. U. et al. 1999. Role of gabapentin levels in the control of partial seizures. *Epilepsia* **40**(suppl 7):145.
6. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* **25**:347 – 363.
7. Stewart, B. H. et al. 1993. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm Res* **10**:276–281.

8. Dogukan, A. et al. 2006. Gabapentin induced coma in a patient with renal failure. *Hemodial Int* **10**:168-169.
9. Butler, T. C. et al. 2003. Flumazenil and dialysis for gabapentin induced coma. *Ann Pharmacother*. **37**:74-76.
10. Holtkamp, M. et al. 2006. Gabapentin-induced severe myoclonus in a patient with impaired renal function. *J Neurol* **253**:382- 383.
11. Bookwalter, T. and Gitlin M. 2005. Gabapentin-induced neurologic toxicities. *Pharmacotherapy* **25**:1817-1 819.
12. Zhang, C. et al. 2005. Gabapentin induced myoclonus in end-stage renal disease. *Epilepsia* **46**:156-158.
13. Pierce, D. A. et al. 2008. A Probable Case of Gabapentin-Related Reversible Hearing Loss in a Patient with Acute Renal Failure. *Clinical Therapeutics* **30**:1681-1684.
14. Hung, T-Y. et al. 2008. Gabapentin toxicity: an important cause of altered consciousness in patients with uraemia. *Emerg Med J* **25**:178–179.
15. Miller, A. and Price G. 2009. Gabapentin Toxicity in Renal Failure: The Importance of Dose Adjustment. *Pain Medicine* **10**:190-192.
16. Bilgir O, et al. 2009. Gabapentin-Induced Rhabdomyolysis in a Patient with Diabetic Neuropathy. *Inter Med* **48**:1085-1087
17. Zand, L. et al. 2010. Gabapentin Toxicity in Patients with Chronic Kidney Disease: A Preventable Cause of Morbidity. *The American Journal of Medicine* **123**:367-373.
18. Armijo JA, et al. 2004. Association between patient age and gabapentin serum concentration-to-dose ratio: A preliminary multivariate analysis. *Ther Drug Monit*. **26**:633-637.
19. 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.
20. French, J. A. et al. 2003. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* **60**: 1631–1637.
21. Arroyo, S. et al. 2004. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* **45**:20–27.
22. Berry, D. and Millington, C. 2005. Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed-phase HPLC. *Ther Drug Monit* **27**:451-456.
23. May, T. W. et al. 2007. Serum concentrations of pregabalin in patients with epilepsy: The influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit* **29**:789-794.

24. Braga, A. J. and Chidley, K. 2007. Self-poisoning with lamotrigine and pregabalin. *Anaesthesia* **62**: 524 – 527.
25. Istituto per gli standard clinici e di laboratorio (CLSI). *Procedure per la manipolazione e il trattamento di campioni di sangue per comuni esami di laboratorio; Linea guida approvata – Quarta edizione*. Documento CLSI GP44-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

14 Marchi commerciali

ARKTM è un marchio commerciale di **ARK** Diagnostics, Inc.
Altri marchi o nomi di prodotti sono marchi commerciali dei rispettivi proprietari.
Brevetto U.S.A. n. 8,828,665



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revisione May 2026
1600-0182-00IT Rev 08