

ARK™ Gabapentin Assay

Este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. para o Ensaio da Gabapentina ARK deve ser lido atentamente antes da utilização. As instruções constantes do folheto informativo têm de ser rigorosamente seguidas. A fiabilidade dos resultados do ensaio não pode ser garantida se houver quaisquer desvios das instruções contidas neste folheto informativo.

Comunique ao fabricante qualquer incidente grave que tenha ocorrido relativamente ao dispositivo, assim como à autoridade competente adequada. Um resumo da segurança e do desempenho está disponível através da EUDAMED (base de dados europeia sobre dispositivos médicos), SRN: US-MF-000023925.

Serviço de atendimento ao cliente


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





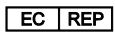





EC	REP
----	-----

Emergo Europe
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 The Netherlands

CH	REP
----	-----

MedEnvoy Switzerland
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zug
 Switzerland

Símbolos utilizados

	Código do lote	 YYYY-MM-DD	Consumir até/Data de validade
	Número do catálogo		Fabricante
	Representante autorizado	 2797	Marcação CE com número do organismo notificado
	Dispositivo médico de diagnóstico in vitro		Limite de temperatura
	Consulte as instruções de utilização		Reagente 1/Reagente 2
Rx Only	Requer prescrição médica		

1 Nome

ARK™ Gabapentin Assay

2 Utilização prevista

O Ensaio da **Gabapentina** é um imunoenensaio enzimático homogêneo que se destina à determinação quantitativa da gabapentina no soro ou plasma humano em analisadores bioquímicos automatizados. As concentrações de gabapentina podem ser utilizadas como auxiliares na gestão de pacientes tratados com gabapentina.

3 Resumo e explicação do teste

A Gabapentina [Neurontina®, 1-ácido (aminometil)-ciclohexaneacético] é indicada para a utilização como tratamento adjuvante no tratamento de convulsões parciais com e sem generalização secundária em pacientes com mais de 12 anos de idade com epilepsia e como tratamento adjuvante no tratamento de convulsões parciais em pacientes pediátricos com idades entre 3-12 anos. A Gabapentina também é indicada para o gerenciamento da neuralgia pós-herpética em adultos. ¹

4 Princípios do procedimento

O Ensaio da Gabapentina ARK é um imunoenensaio enzimático homogêneo baseado na concorrência entre o fármaco na amostra e a gabapentina rotulada com a enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PDH) para ligar ao reagente de anticorpos. Na medida em que este liga anticorpos, a atividade enzimática diminui. Na presença do fármaco na amostra, a atividade enzimática aumenta e é diretamente proporcional à concentração do fármaco. A enzima ativa converte a nicotinamida adenida dinucleotídeo (NAD) em NADH que é medida espectrofotometricamente como taxa de alteração da absorção. O soro endógeno G6PDH não interfere com os resultados porque a coenzima NAD funciona apenas com a enzima bacteriana usada no ensaio.

5 Reagentes

REF	Descrição do produto	Quantidade/Volume
5025-0001-00	ARK™ Gabapentin Assay	1 X 28 mL
5025-0001-01	Reagente R1 – Anticorpo/Substrato anticorpos policlonais do coelho à gabapentina, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenida dinucleotídeo, seroalbumina bovina, azida de sódio, e estabilizadores	
	Reagente R2 – Enzima Gabapentina rotulada com G6PDH bacteriano, tampão, seroalbumina bovina, azida de sódio, e estabilizadores	1 X 14 mL

Manuseamento e armazenamento do reagente

Os reagentes do Ensaio da Gabapentina ARK são disponibilizados líquidos, prontos para a utilização e podem ser usados diretamente após retirados do frigorífico. Quando não forem utilizados, os reagentes devem ser armazenados a 2–8°C (36–46°F), na vertical e com as tampas com roscas firmemente fechadas. Se armazenados conforme indicado, os reagentes são estáveis até à data de validade que consta no rótulo. Não congele os reagentes. Evite uma exposição prolongada a temperaturas superiores a 32°C (90°F). **O armazenamento impróprio de reagentes pode afetar o desempenho do ensaio.**

Os produtos Gabapentina ARK contêm ≤0,09% de azida de sódio. Preventivamente, a tubulação e instrumentação afetada devem ser apropriadamente lavadas com água para mitigar a potencial acumulação de azidas metálicas explosivas. Não é necessário manuseamento especial relativamente a outros componentes do ensaio.

6 Advertências e precauções

- Para uso em **diagnóstico In Vitro**. Apenas para utilização prescrita.
- Os reagentes **R1** e **R2** são disponibilizados como um conjunto e não devem ser trocados por reagentes de lotes com números diferentes.
- Os reagentes contêm ≤0,09% de azida de sódio.

7 Recolha da amostra e preparação para a análise

- Cada laboratório é responsável por fornecer uma amostra válida para análise segundo os respectivos procedimentos de qualidade.
- É necessário soro ou plasma. Para fins de consistência, usar a mesma matriz da amostra para pacientes individuais é uma boa prática. De modo geral é aceita uma amostra estável em concentração mínima (pré-dose) como muito consistente para o monitoramento terapêutico da gabapentina. Deve anotar-se a hora da recolha de sangue desde a última dose.
- Não deve ser utilizado sangue total. Os seguintes anticoagulantes podem ser utilizados neste ensaio.
 - Heparina de sódio
 - Heparina de lítio
 - Potássio EDTA
- A colheita de sangue terá de ser efectuada com tubos de colheita compatíveis para uso com a monitorização terapêutica do fármaco (TDM).
- Siga as recomendações do fabricante do tubo para a colheita, processamento e centrifugação

- O documento GP44-A4 do CLSI descreve os procedimentos para a minimização de artefactos devido à colheita e manuseamento de amostras para as análises laboratoriais frequentes.²⁵
- Não induza a formação de espuma e evite congelamento e descongelamento repetidos para preservar a integridade da amostra desde o momento da recolha até ao momento em que for utilizada no ensaio.
- Fibrina, células vermelhas do sangue, e outros materiais particulados podem causar um resultado incorreto. Assegure centrifugação adequada.
- A presença de bolhas ou espuma nas amostras pode levar a volumes reduzidos e resultados erroneamente baixos.
- Cada laboratório deve consultar a literatura disponível e os dados internos relativos à estabilidade das amostras.
- É preferível a utilização de amostras frescas para os testes. Amostras clarificadas podem ser armazenadas até uma semana a 2 a 8°C. Se o teste for atrasado por mais de uma semana, as amostras podem ser armazenadas congeladas ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) até quatro semanas antes de serem testadas (critério de aceitação $\pm 10\%$). Deve-se tomar cuidado no sentido de limitar o número de ciclos de congelamento-descongelamento. As amostras provaram resistir a 3 ciclos de congelamento-descongelamento quando armazenadas a -20°C .
- **Manuseie todas as amostras dos pacientes como se fossem potencialmente infecciosas.**

8 Procedimento

Materiais fornecidos

Ensaio Gabapentina ARK – **REF** 5025-0001-00

Ensaio Gabapentina ARK, Roche® cobas c pack – **REF** 5025-0001-01

Materiais necessários – Fornecidos em separado

Calibrador Gabapentina ARK – **REF** 5025-0002-00

Controlos de qualidade – Controlo Gabapentina ARK – **REF** 5025-0003-00

Instrumentos

Reactivos **R1** e **R2** podem precisar ser transferidos para recipientes de reagentes específicos do analisador antes do uso. Evite a contaminação cruzada entre **R1** e **R2**.

Diversos analisadores automatizados de química clínica com determinação fotométrica da taxa a 340 nm são adequados. Consulte a folha de aplicação específica do analisador para a programação do Ensaio de gabapentina ARK, disponível junto ao seu distribuidor ou ao Serviço de Atendimento ao Cliente da ARK. As Folhas de Protocolo de Aplicação que foram categorizadas pela CLIA ou que possuem a

marcação CE foram verificadas pelo fabricante. É responsabilidade do laboratório realizar todas as validações apropriadas para o uso do ensaio com outras configurações ou analisadores.

Consulte o manual do operador específico do instrumento quanto à manutenção diária.

Sequência do ensaio

Para realizar ou calibrar o ensaio, consulte o manual específico do instrumento.

Calibração

Realize um procedimento completo de calibração (6 pontos) utilizando os Calibradores de gabapentina A, B, C, D, E e F da ARK; execute os calibradores em duplicado. A calibração é necessária a cada novo número de lote do kit de reagentes. Verifique a curva de calibração com pelo menos dois níveis de controlos de qualidade, conforme o plano de garantia de qualidade laboratorial definido.

Quando recalibrar

- Sempre que sejam utilizados reagentes de um número de lote novo
- Sempre que seja indicado pelos resultados dos controlos da qualidade
- Sempre que seja requerido pelos protocolos laboratoriais padrão

Controlo da Qualidade (CQ)

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para o Ensaio de Gabapentina ARK. Todos os requisitos e testes de controlo da qualidade devem ser realizados em conformidade com regulamentos locais, estaduais e/ou federais ou requisitos de acreditação.

As boas práticas de laboratório sugerem que no mínimo dois níveis (pontos de decisão médica baixo e alto) de controlo de qualidade sejam testados a cada dia em que mostras do paciente sejam ensaiadas e toda vez que a calibração for realizada. Monitore os valores de controlo para todas as tendências ou mudanças. Se forem detetadas tendências ou mudanças, ou se o controlo não se recuperar dentro da gama especificada, revise todos os parâmetros operacionais de acordo com os seus procedimentos de qualidade laboratoriais clínicos. Contacte o serviço de assistência ao cliente para obter mais ajuda.

Protocolo de diluição manual

Para estimar níveis de medicação em amostras que excedam o limite superior da quantificação, dilua a amostra manualmente com calibrador zero (CAL A). Multiplique o resultado do ensaio pelo fator de diluição. Sugere-se um fator de diluição em quadruplicado.

$$\text{Fator de diluição manual} = \frac{\text{volume da amostra} + \text{volume de CAL A}}{\text{Volume da amostra}}$$

9 Resultados

Registe as unidades do resultado como $\mu\text{g/mL}$ ou $\mu\text{mol/L}$. Para converter resultados de $\mu\text{g/mL}$ de gabapentina para $\mu\text{mol/L}$ de gabapentina, multiplique $\mu\text{g/mL}$ por 5,84. O valor da gabapentina deste ensaio deve ser utilizado junto com outras informações clínicas. Consulte o manual de instruções específico do operador para ver os códigos de erro dos resultados.

10 Limitações do procedimento

Este ensaio foi desenvolvido apenas para a utilização com soro ou plasma. Consulte as secções **Recolha de amostras e Preparação para análise**. De modo geral é boa prática utilizar o mesmo método (e matriz) consistentemente para o cuidado individual de cada paciente em função do potencial para variações de método para método. Consulte a secção **Valores esperados** abaixo.

11 Valores esperados

Não há gama terapêutica bem estabelecida para a gabapentina. Tem sido proposto um intervalo de referência de 2 $\mu\text{g/mL}$ a 20 $\mu\text{g/mL}$ ^{2, 3}. Estudos sugeriram que respostas ótimas à gabapentina em pacientes com convulsões parciais difíceis de serem tratadas são alcançadas com concentrações >2 $\mu\text{g/mL}$ ⁴ ou em um intervalo de 4 a 11 $\mu\text{g/mL}$ ⁵, enquanto que outros propuseram um intervalo superior de 6 a 21 $\mu\text{g/mL}$ ². Tem sido relatado que a toxicidade com gabapentina tende a ocorrer com frequência aumentada quando as concentrações no soro excedem 25 $\mu\text{g/mL}$.⁶ Variações entre indivíduos podem ser influenciadas por absorção do fármaco saturável relacionada à dosagem, e portanto às propriedades farmacocinéticas variáveis.

A insuficiência renal representa um risco significativo para a acumulação e toxicidade da gabapentina. Conforme relatado na literatura,⁸⁻¹⁷ a toxicidade da gabapentina em pacientes com função renal insuficiente pode manifestar-se como um coma, mioclonia, tremores, perda da audição, consciência alterada, estado mental alterado e rabdomiólise. Pacientes mais idosos sem doença renal conhecida podem responder com taxa concentração-dose de gabapentina maior do que adultos mais jovens.¹⁸ As concentrações do fármaco gabapentina não devem ser o único meio de gerenciar o medicamento terapêutico. O ensaio deve ser utilizado junto com as informações disponíveis a partir de avaliações clínicas e outros procedimentos diagnósticos. Os clínicos devem monitorar os pacientes

cuidadosamente durante o início do tratamento e ajustes de dosagem. Podem ser necessárias várias medições de gabapentina.

A gama de referência de concentrações do fármaco mencionada apenas deve implicar um limite inferior abaixo do qual uma resposta terapêutica é relativamente improvável de ocorrer e um limite superior acima do qual a toxicidade é relativamente provável de ocorrer nas populações de pacientes específicas estudadas. De modo geral, os clínicos que apliquem gamas de referência como estas devem estar conscientes de que por causa de variação individual os pacientes podem obter benefício terapêutico com concentrações do fármaco no soro fora destes intervalos ou podem experimentar toxicidade com níveis abaixo do limite inferior da gama de referência. Como a gabapentina tem um período de semi-desintegração relativamente curto, o tempo de amostragem em relação à ingestão da dose é importante para a interpretação da concentração da dose. O tempo de amostragem deve ser padronizado de modo que as concentrações do soro em concentração mínima sejam medidas pouco antes da próxima dosagem, preferencialmente de manhã.³

12 Características específicas de desempenho

As seguintes características de desempenho foram obtidas no sistema Roche/Hitachi 917. Cada laboratório é responsável pela verificação do desempenho utilizando os parâmetros do instrumento estabelecidos para o seu analisador.

Sensibilidade

Limite de Quantificação (LOQ)

O LOQ do Ensaio Gabapentina ARK foi determinado de acordo com CLSI EP17-A e é definido como a concentração mais baixa para a qual se observa precisão inter-ensaio e recuperação aceitáveis ($\leq 20\%$ CV com recuperação $\pm 15\%$). O LOQ foi determinado como $0,75 \mu\text{g/mL}$ e pode depender do desempenho específico do analisador.

Gama do ensaio

O intervalo do ensaio é de $0,75$ a $40,0 \mu\text{g/mL}$. Registe resultados abaixo desta gama como $<0,75 \mu\text{g/mL}$ ou abaixo do LOQ inferior específico do analisador estabelecido no seu laboratório. Registe resultados acima desta gama como $<40,0 \mu\text{g/mL}$ ou acima do LOQ inferior específico do analisador estabelecido no seu laboratório.

Recuperação

A exatidão (recuperação analítica) foi testada adicionando gabapentina concentrada em soro humano sem gabapentina. Um estoque concentrado de gabapentina de alta pureza foi adicionado volumetricamente ao soro humano sem gabapentina, representando as concentrações do fármaco em toda a gama do ensaio. Foram analisadas seis repetições de cada amostra num analisador bioquímico automatizado. Foi calculada a média dos ensaios e comparada à concentração alvo, e calculada a percentagem de recuperação. Os resultados são exibidos abaixo.

$$\% \text{ Recuperação} = 100 \times \frac{\text{Concentração recuperada média}}{\text{Concentração teórica}}$$

Concentração teórica (µg/mL)	Concentração recuperada média (µg/mL)	Percentagem de recuperação
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

Percentagem média de recuperação: 100,9%

Linearidade

Os estudos de linearidade foram realizados conforme sugerido no Protocolo CLSI/NCCLS EP6-A. Foi preparada uma amostra de 48,0 µg/mL de soro e foram feitas diluições proporcionais com soro humano sem gabapentina. As concentrações de gabapentina variaram entre 0,75 e 48,0 µg/mL. A linearidade em diluições específicas foi considerada aceitável quando a diferença percentual foi de $\pm 10\%$ entre os valores regredidos de 1.^a e 2.^a ordem previstos ou $\pm 15\% \leq 1,0 \mu\text{g/mL}$. Os resultados são exibidos abaixo.

Concentração (µg/mL)	Resultados (µg/mL)	Resultados previstos 1ª ordem	Resultados previstos 2ª ordem	Diferença %
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

*A concentração excede o limite registável.

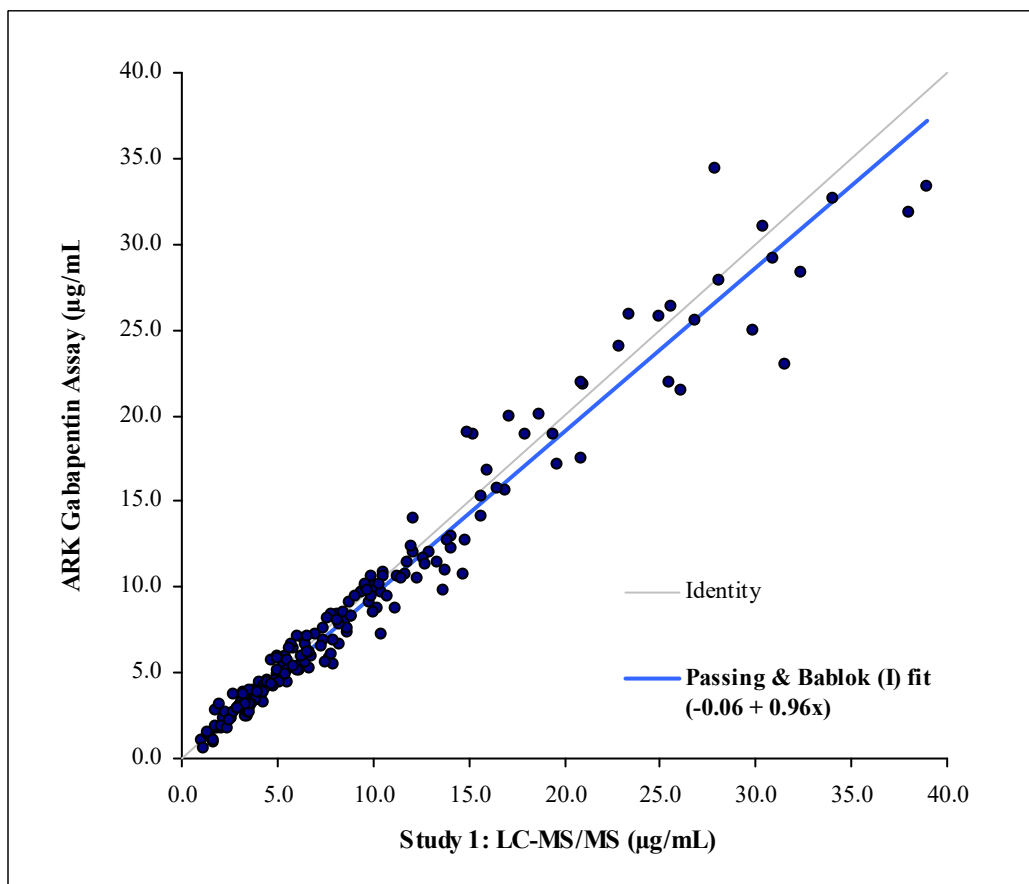
Comparação de métodos

Foram realizados estudos de correlação usando o Protocolo CLSI/NCCLS EP7-A2. Os resultados do Ensaio Gabapentina ARK foram comparados aos resultados de três sítios de estudo utilizando os métodos de cromatografia líquida de alta eficiência – espectrometria de massa (LC-MS/MS, Estudo 1), HPLC (Estudo 2) e LC-MS/MS (Estudo 3).

Estudo 1

As concentrações de gabapentina em LC-MS/MS variaram entre 1,0 to 39,0 µg/mL. Os valores da gabapentina ARK variaram entre 0,6 e 34,4 µg/mL. Os resultados da análise de regressão Passing-Bablok¹⁹ para o estudo são exibidos abaixo (com limites de confiança de 95%).

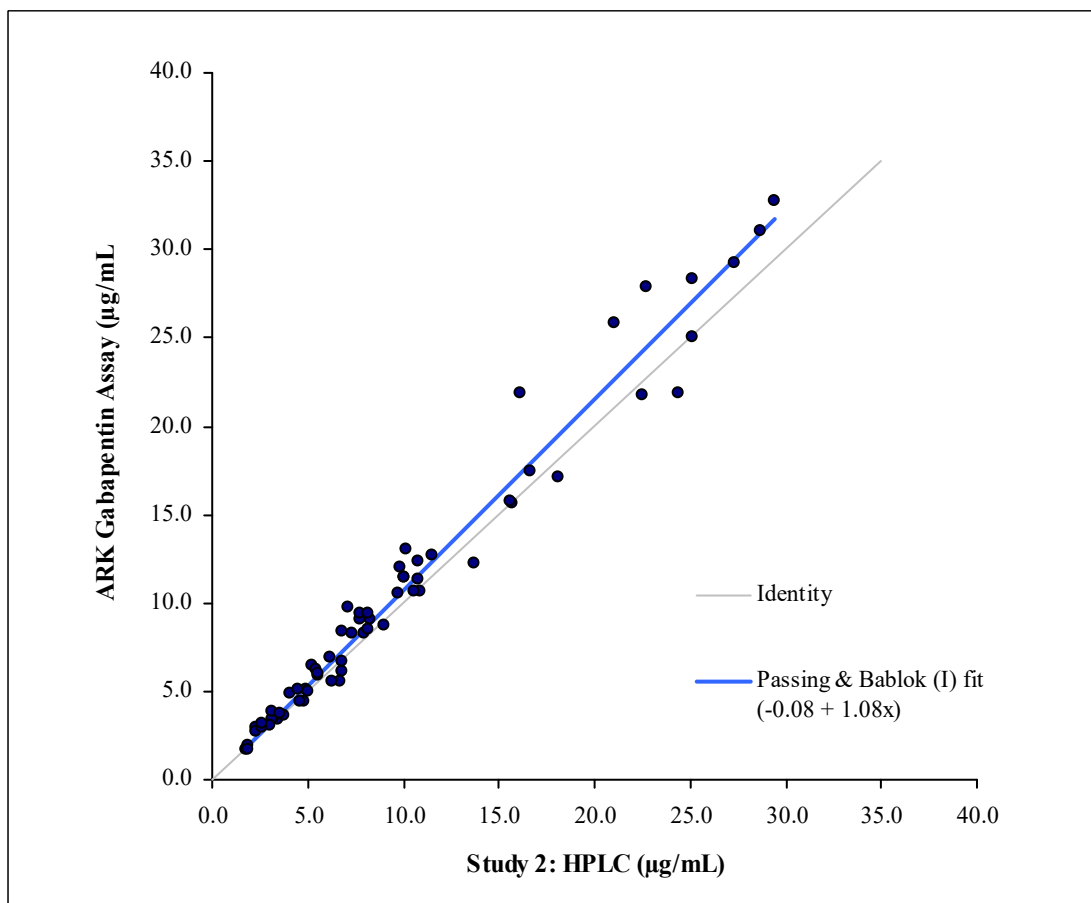
Inclinação	0,96	(0,92 a 0,99)
Interceção y	- 0,06	(- 0,28 a 0,18)
Coefficiente de correlação (r ²)	0,96	(0,95 a 0,97)
Número de amostras	183	



Estudo 2

As concentrações de gabapentina através de HPLC variaram entre 1,8 e 29,4 µg/mL. As concentrações de gabapentina ARK variaram entre 1,6 to 32,6 µg/mL. Os resultados da análise de regressão Passing-Bablok¹⁹ para o estudo são exibidos abaixo (com limites de confiança de 95%).

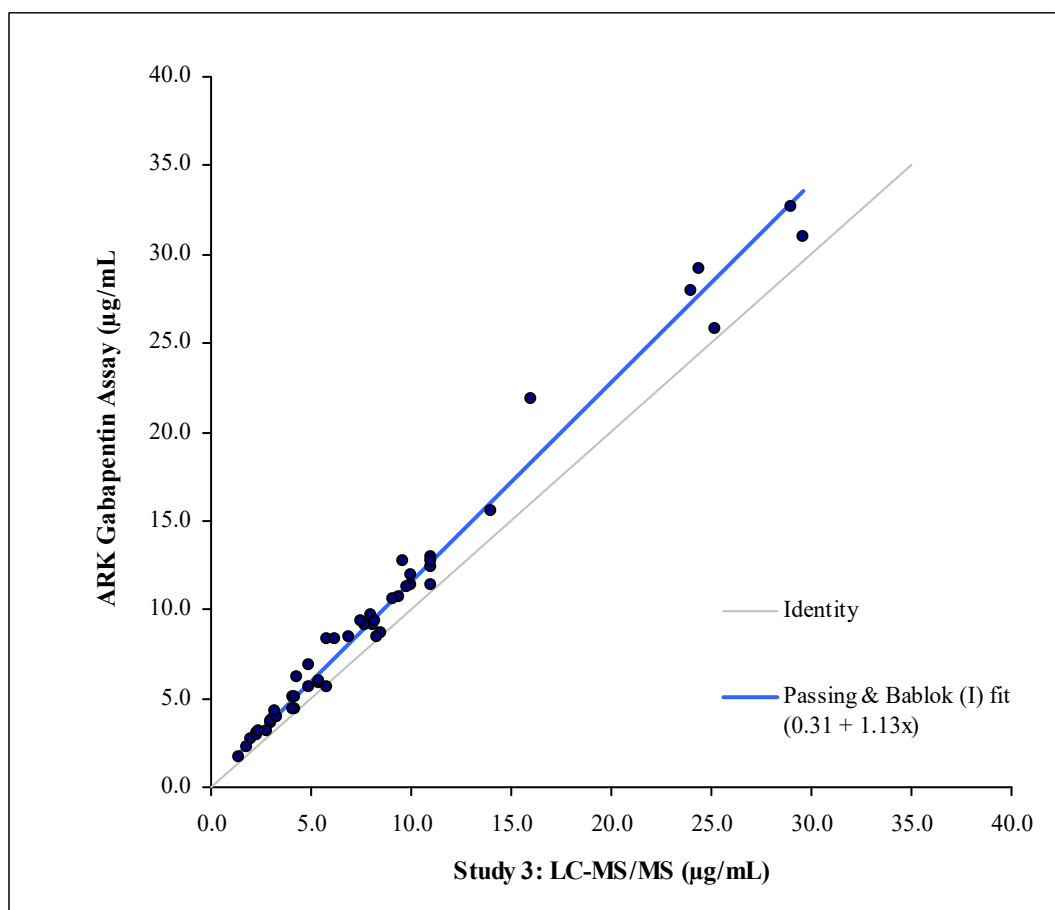
Inclinação	1,08	(1,03 a 1,13)
Interceção y	-0,08	(0,35 a 0,25)
Coefficiente de correlação (r ²)	0,97	(0,95 a 0,98)
Número de amostras	64	



Estudo 3

As concentrações de gabapentina em LC-MS/MS variaram entre 1,4 to 29,6 µg/mL. As concentrações de gabapentina ARK variaram entre 1,6 to 32,6 µg/mL. Os resultados da análise de regressão Passing-Bablok¹⁹ para o estudo são exibidos abaixo (com limites de confiança de 95%).

Inclinação	1,13	(1,08 a 1,17)
Interceção y	0,31	(0,06 a 0,52)
Coefficiente de correlação (r ²)	0,98	(0,97 a 0,99)
Número de amostras	49	



Precisão

A precisão foi determinada conforme descrito no Protocolo CLSI/NCCLS EP5-A2. Foram utilizados neste estudo controlos de triplo nível e três amostras de soro humano em lotes contendo gabapentina. Cada nível foi ensaiado em quadruplicado duas vezes ao dia durante 20 dias. As execuções por dia foram separadas por no mínimo duas horas. Foram calculados valores dentro da execução, dentro do dia, SD total, e CVs percentuais. Os resultados são exibidos abaixo. Critérios de aceitação: $\leq 10\%$ CV total.

Amostra	N	Médio (µg/mL)	Dentro da execução		No dia		Total	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Controlo da Gabapentina ARK								
BAIXO	160	2,5	0,08	3,3	0,10	3,9	0,14	5,6
MÉD	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

Soro humano								
BAIXO	160	2,2	0,11	4,7	0,11	4,8	0,17	7,7
MÉD	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

Substâncias interferentes

Foram realizados estudos de interferência usando o Protocolo CLSI/NCCLS EP7-A2 como diretiva. Foram avaliadas concentrações clinicamente altas das seguintes substâncias potencialmente interferentes no soro com níveis conhecidos de gabapentina (aproximadamente 2 e 20 µg/mL). Cada amostra foi ensaiada utilizando o Ensaio Gabapentina ARK, junto com um controlo da gabapentina no soro. A medição da gabapentina resultou num erro de ≤10% na presença de substâncias interferentes nos níveis testados.

Substância interferente	Concentração interferente	Percentagem de recuperação	
		2 µg/mL Gabapentina	20 µg/mL Gabapentina
Albumina	12 g/dL	102,1	98,2
Bilirrubina - conjugada	70 mg/dL	95,2	98,3
Bilirrubina - não conjugada	70 mg/dL	106,6	98,4
Colesterol	623 mg/dL	101,6	98,0
Gamaglobulina	12 g/dL	103,2	99,7
Hemoglobina	1000 mg/dL	102,5	101,6
Intralipid®	1500 mg/dL	97,0	99,2
Fator Reumatóide	1100 IU/mL	97,0	97,1
Triglicédeos	1220 mg/dL	105,6	99,6
Ácido úrico	30 mg/dL	106,6	97,9

Especificidade

A gabapentina é eliminada da circulação sistémica apenas através da excreção renal como fármaco inalterado e não é metabolizado de forma apreciável em humanos.¹ Portanto, não são conhecidos metabólitos resultantes que pudessem interferir na medição da gabapentina.

As medicações que podem ser rotineiramente co-administradas com gabapentina, fármacos antiepiléticos ou L-aminoácidos foram testados para determinar se estes compostos afetam a quantificação das concentrações de gabapentina utilizando o Ensaio Gabapentina ARK. Níveis altos destes compostos foram adicionados em lotes com soro

contendo níveis terapêuticos baixos (2 µg/mL) e altos (20 µg/mL) de gabapentina. As amostras foram analisadas e as concentrações de gabapentina de amostras contendo co-administrados com gabapentina, fármacos antiepiléticos ou L-aminoácidos foram comparados com o controle do soro.

Fármaco que interfere - Pregabalina

A pregabalina foi analisada de 15 a 100 µg/mL na presença de gabapentina baixa (2 µg/mL) ou alta (20 µg/mL). Concentrações altas da pregabalina podem interferir ao elevar a medição da gabapentina. Os níveis da pregabalina no plasma em pacientes em tratamento têm sido relatados como a variar entre aproximadamente 0,2 a 14,2 µg/mL.²⁰⁻²³ Foram relatados níveis excessivos de pregabalina de até 60 µg/mL em combinação com a lamotrigina em um incidente de auto-intoxicação.²⁴ Os resultados dos testes de interferências são exibidos abaixo.

Pregabalina (µg/mL)	Percentagem de reatividade cruzada		Recuperação percentual	
	Gabapentina (2 µg/mL)	Gabapentina (20 µg/mL)	Gabapentina (2 µg/mL)	Gabapentina (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

Deve ter-se cuidado ao interpretar os resultados da gabapentina ARK caso o paciente também esteja recebendo pregabalina.

Interferência medicamentosa

Anticorpos seletivos de gabapentina não apresentaram reação cruzada com a maioria dos outros medicamentos antiepiléticos ou co-administrados testados. Devido a semelhanças estruturais com a gabapentina, níveis altos de pregabalina podem interferir. Administrou-se uma concentração alta de cada composto em soro humano normal com níveis conhecidos de gabapentina (aproximadamente 2 e 20 µg/mL) e ensaiou-se junto com um controle de gabapentina no soro. A medição da gabapentina resultou num erro de ≤10% na presença de compostos do fármaco nos níveis testados.

Composto	Concentração (µg/mL)	Recuperação percentual	
		Gabapentina (2 µg/mL)	Gabapentina (20 µg/mL)
Ácido γ-aminobutírico	100	97,8	99,2
Ácido L-2-aminobutírico	100	98,6	99,2
Acetaminofeno	200	98,7	98,1

Composto	Concentração (µg/mL)	Recuperação percentual	
		Gabapentina (2 µg/mL)	Gabapentina (20 µg/mL)
Acetazolamida	100	99,2	98,6
Ácido acetilsalicílico	1000	100,6	100,4
Amicacina	100	100,2	98,7
Amitriptilina	20	98,2	97,9
Amoxapina	40	98,9	99,6
Amfotericina B	100	98,2	98,2
Ampicilina	100	100,8	100,0
Ácido ascórbico	100	97,3	98,3
Baclofeno	100	103,3	100,6
Bupropiona	40	106,9	100,6
Cafeína	100	99,8	99,8
Carbamazepina	120	99,4	98,9
Carbamazepina 10, 11-epóxido	120	98,9	98,9
10-Hidroxi carbamazepina	100	102,8	100,4
Cloranfenicol	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
Ciclosporin A	40	95,1	97,2
Diazepan	20	102,6	100,5
Digoxina	80	103,0	101,8
Doxepin	20	103,9	101,2
Eritromicina	200	97,9	98,9
Etolol	4000 (0.4%)	105,2	99,3
Etotoína	100	97,1	97,5
Etosuximida	250	95,8	99,6
Felbamato	250	98,2	99,1
Fluoxetina	20	103,8	101,2
Furosemida	100	95,2	98,0
Gentamicina	100	100,0	100,4
Haloperidol	20	102,5	101,7
Heparina	200 U/mL	94,8	96,2
Ibuprofeno	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
Lidocaína	100	97,7	98,7
Lincomicina	1000	102,4	100,4
Mefenitoína	100	100,6	99,6
Mesoridazina	40	106,2	96,2

Composto	Concentração (µg/mL)	Recuperação percentual	
		Gabapentina (2 µg/mL)	Gabapentina (20 µg/mL)
Metecilina	250	101,5	98,0
Naproxeno	600	100,2	97,3
Neomicina	1000	97,8	102,1
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-fenil-etil-malonamida (PEMA)	1000	105,8	98,7
Penicilina V	100	95,8	99,0
Ferfenazina	100	102,4	99,0
Fenobarbital	200	100,3	98,3
Fenitoína	200	96,9	93,6
Primidona	100	93,0	99,1
Procainamida	100	95,9	95,9
Proclorperazina	40	97,8	98,7
Ranitidina	100	97,2	98,3
Rifampina	100	95,3	102,4
Risperidona	20	101,8	103,2
Sertralina	100	98,5	97,5
Espectinomicina	100	98,3	102,1
Stiripentol	100	95,9	96,7
Sulfametoxazol	400	97,5	98,0
Teofilina	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
Ácido Valpróico	600	96,7	96,9
Vancomicina	250	100,3	99,8
Vigabatrina	150	101,3	99,9
Zonisamida	400	98,6	104,1

Interferência L-Aminoácido

Os L-aminoácidos listados abaixo resultaram em erro de <10% na detecção da gabapentina nas concentrações testadas.

Composto	Concentração (µg/mL)	Recuperação percentual	
		Gabapentina (2 µg/mL)	Gabapentina (20 µg/mL)
L-Arginina	100	96,9	104,4
L-Asparagina	100	95,1	101,8
Ácido L-aspártico	25	93,9	102,0
L-Cisteína	25	92,6	101,9
Ácido L-Glutâmico	100	95,7	101,4
L-Glicina	100	98,0	100,8
L-Histidina	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-Glutamina	350	97,3	96,9

13 Referências

1. Prescribing Information for Neurontin®, April 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. CLSI. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition*. [Procedimentos para o manuseamento e processamento de amostras de sangue para análises laboratoriais frequentes; Orientações aprovadas — Quarta edição.] *CLSI document GP44-A4* [documento GP44-A4 CLSI]. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute* [Instituto de normas clínicas e laboratoriais]; 2010.

14 Marcas registadas

ARKTM é marca registada da **ARK** Diagnostics, Inc.

Outras marcas e nomes de produtos são marcas registadas dos seus respetivos proprietários.

Patente EUA n° 8 828 665



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revisto em May 2026
1600-0182-00PT Rev 08