

ARKTM Lamotrigine Assay

Lire attentivement avant toute utilisation la présente notice d'emploi du test ARK Diagnostics, Inc. de détection de Lamotrigine et suivre les instructions qui y sont formulées. En cas de non-respect des instructions figurant dans la présente notice d'emploi, la fiabilité des résultats des tests ne peut être garantie.

Service clientèle














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



Emergo Europe
 Prinsessegracht 20
 2514 AP La Haye
 Pays-Bas

Légende des symboles utilisés

	Code de lot	 YYYY-MM-DD	Utiliser avant/ date de péremption
	Numéro de catalogue		Fabricant
	Représentant autorisé		Sigle CE
	Procédé médical pour diagnostic in vitro		Limite de température
	Consulter la notice d'emploi	 	Réactif 1/ Réactif 2
Rx Only	Usage réservé à la prescription		

1 Dénomination

ARKTM *Lamotrigine Assay*

2 Utilisation visée

Le test ARK de détection de Lamotrigine est une analyse immunoenzymatique en phase homogène destinée à la détermination quantitative de Lamotrigine dans le sérum humain sur des analyseurs automatisés de chimie clinique. Les concentrations de Lamotrigine peuvent être utilisées comme auxiliaire pour la gestion de patients traités à la Lamotrigine.

3 Résumé et explication du test

La Lamotrigine (LAMICTAL[®], 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophényl)-1,2,4-triazine) est un **médicament** anti-convulsivant homologué pour être utilisé dans le traitement de l'épilepsie. Il est souvent prescrit comme monothérapie ou bien comme un composant d'une polythérapie aux anti-épileptiques.¹

4 Principes du procédé

Le test ARK de détection de Lamotrigine repose sur une technique immunoenzymatique homogène basée sur la compétition entre le médicament contenu dans l'échantillon et la Lamotrigine marquée avec l'enzyme glucose-6-phosphate déhydrogénase (G6PDH) pour liaison sur le réactif anticorps. Lorsque le réactif lie les anticorps, l'activité enzymatique diminue. En présence de médicament provenant de l'échantillon, l'activité enzymatique augmente et se trouve directement proportionnelle à la concentration de médicament. L'enzyme actif convertit la coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) en NADH qui est mesuré par spectrophotométrie comme un taux de modification de l'absorbance. Le sérum endogène G6PDH n'interfère pas avec les résultats, car la coenzyme NAD ne réagit qu'avec l'enzyme bactérienne utilisée dans le test.

5 Réactifs

REF	Description du produit	Quantité/Volume
5023-0001-00	ARK™ Lamotrigine Assay Réactif R1 – Anticorps/Substrat Anticorps polyclonaux de lapin à la Lamotrigine, glucose-6-phosphate, nicotinamide adénine dinucléotide, albumine de sérum bovin, conservateurs et stabilisateurs	1 X 28 ml
	Réactif R2 – Enzyme Lamotrigine marquée avec du G6PDH bactérien, tampon, albumine de sérum bovin, conservateurs et stabilisateurs	1 X 14 ml

Manipulation des réactifs et conservation

Les réactifs utilisés dans le test ARK de Lamotrigine sont fournis sous forme liquide, prêts à l'emploi et peuvent être utilisés directement à la sortie du réfrigérateur. Lorsqu'ils ne sont pas utilisés, les réactifs doivent être conservés à une température entre 2 et 8°C (36-46°F), en position verticale avec les capuchons fermement vissés. S'ils sont conservés conformément aux instructions, les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette. Ne pas congeler les réactifs. Eviter toute exposition prolongée à des températures supérieures à 32°C (90°F). **La conservation inappropriée des réactifs peut affecter la performance du test.**

6 Avertissements et précautions

- **Pour usage de diagnostic in vitro.** À utiliser uniquement sur ordonnance.
- Les réactifs **R1** et **R2** sont fournis comme un ensemble assorti et ne doivent pas être interchangeables avec d'autres réactifs provenant de lots différents.

7 Prélèvement des échantillons et préparation pour l'analyse

- Il est nécessaire de disposer de sérum ou de plasma. À des fins de cohérence, il s'est avéré une bonne pratique d'utiliser la même matrice d'échantillonnage pour chaque patient. Un échantillon avec une concentration minimale à l'état d'équilibre (avant dose) est généralement accepté comme tout à fait cohérent pour le contrôle de substances thérapeutiques (TDM). L'heure de la prise de sang depuis la dernière administration de dose doit être notée.

- Le sang entier ne peut être utilisé. Les anticoagulants suivants peuvent être utilisés avec le présent test:
 - Héparine de sodium
 - Héparine de lithium
 - EDTA de potassium
- **NE PAS UTILISER DE GEL SÉPARATEUR.** Le prélèvement d'échantillons sanguins doit être effectué avec des tubes compatibles avec le contrôle des substances thérapeutiques (TDM).
- Afin de préserver l'intégrité de l'échantillon, ne pas provoquer la formation de mousse et éviter les congélations et décongélations répétées.
- La fibrine, les globules rouges et autres particules de matière peuvent fausser les résultats. Assurer une centrifugation adéquate.
- Les échantillons clarifiés peuvent être conservés jusqu'à une semaine à une température de 2°C à 8°C. Si les tests sont ajournés pendant plus d'une semaine, les échantillons doivent être conservés congelés ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) jusqu'à quatre semaines avant d'être testés (critère d'acceptance $\pm 10\%$). Veiller à limiter le nombre de cycles de congélation et décongélation. Les échantillons conservés à -20°C se sont avérés résister à 3 cycles consécutifs de congélation et décongélation
- **Traiter tous les échantillons provenant de patients comme potentiellement infectieux.**

8 Procédé

Matériel fourni

Test ARK de détection de Lamotrigine – **REF** 5023-0001-00

Matériel nécessaire – fourni séparément

Calibrateur ARK du test de Lamotrigine– **REF** 5023-0002-00

Contrôles de qualité – Contrôle ARK du test de Lamotrigine– **REF** 5023-0003-00

Instruments

Les réactifs **R1** et **R2** peuvent, avant l'emploi, devoir être transférés dans des conteneurs de réactif adaptés aux analyseurs. Éviter toute contamination croisée de **R1** et **R2**.

Séquence du test

Pour effectuer le test ou bien l'étalonner, se conférer au manuel de l'opérateur spécifique aux instruments.

Étalonnage

Effectuer un étalonnage complet (6-points) en utilisant les calibrateurs ARK du test de Lamotrigine A, B, C, D, E, et F; tester les calibrateurs en double. L'étalonnage est nécessaire pour chaque nouveau numéro de lot de kit de réactifs. Vérifier la courbe d'étalonnage avec au moins deux niveaux de contrôle de qualité, conformément au plan de contrôle de qualité établi du laboratoire. CAL A représente le blanc d'étalonnage.

Quand un nouvel étalonnage est-il nécessaire

- Lorsqu'un nouveau numéro de lot de réactifs est en usage,
- Lorsque les résultats de contrôle de qualité le demandent,
- Lorsque les protocoles standards de laboratoire l'exigent

Contrôle de qualité (CQ)

Les laboratoires doivent fixer des procédures de CQ pour le test ARK de Lamotrigine. Toutes les opérations de contrôle de qualité et de tests doivent être conduites conformément à la réglementation locale, de l'État et/ou fédérale ou aux procédures d'accréditation.

Le code des Bonnes Pratiques de Laboratoire stipule que deux niveaux au moins de contrôle de qualité (points haut et bas de décision médicale) doivent être testés chaque jour où des échantillons de patients sont analysés et chaque fois qu'un étalonnage est effectué. Vérifier les valeurs de contrôle pour détecter des tendances ou des altérations. En cas de détection de tendances ou d'altérations, ou bien si le contrôle ne récupère pas dans la plage de valeurs spécifiée, réviser tous les paramètres opératoires conformément à vos procédures de qualité de laboratoire clinique. Contacter le service clientèle pour une plus ample assistance.

Protocole de dilution manuelle

Afin d'estimer les niveaux de concentration du médicament dans les échantillons dépassant la limite supérieure de quantification, diluer manuellement l'échantillon avec un calibrateur zéro (CAL A). Multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution. Il est conseillé d'obtenir un facteur de dilution en quadruple.

Facteur de dilution manuelle=
$$\frac{\text{Vol. de l'échantillon} + \text{Volume du CAL A}}{\text{Volume de l'échantillon}}$$

9 Résultats

Consigner les unités des résultats en µg/ml ou µmol/l. Pour convertir les résultats de µg/ml en µmol/l de Lamotrigine, multiplier la valeur en µg/ml par 3,90. La valeur de Lamotrigine fournie par ce test doit être utilisée conjointement avec d'autres données cliniques. Pour les codes d'erreur de résultats, se référer au manuel de l'opérateur spécifique aux instruments.

10 Limitations du procédé

La présente analyse est conçue pour être utilisée uniquement avec du sérum ou du plasma. Se reporter au chapitre **Prélèvement des échantillons et préparation pour le test**. En général, il est de bonne pratique d'utiliser avec cohérence la même méthode (ainsi que la même matrice) pour chaque patient, vu le potentiel de variance d'une méthode à une autre. Se reporter au Chapitre **Valeurs attendues** ci-dessous.

11 Valeurs attendues

La plage de référence des concentrations de médicament citée doit uniquement fixer une limite inférieure en dessous de laquelle une réponse thérapeutique est peu susceptible de se produire, et une limite supérieure au-dessus de laquelle une toxicité est relativement susceptible de se manifester dans la population spécifique de patients étudiée. En général, les cliniciens qui utilisent des plages de référence comme celles-ci, doivent savoir que vu la variation individuelle, certains patients peuvent obtenir un bénéfice thérapeutique avec des concentrations sériques de médicament hors de ces plages, et peuvent éprouver une toxicité en présence de niveaux de concentration plus faibles que la limite inférieure de la plage de référence. Il est recommandé de procéder à l'échantillonnage selon un horaire standardisé, de sorte que les concentrations minimum soient mesurées juste avant l'administration de la prochaine dose, de préférence le matin.³

Une plage thérapeutique de la Lamotrigine n'a pas été clairement établie. Une plage de référence de 2 µg/ml à 20 µg/ml^{2, 3} a été identifiée. Des études préconisent une plage cible de concentrations en état d'équilibre entre 3 et 15 µg/ml.²⁻⁵ Cependant, la relation entre les concentrations sériques de Lamotrigine et la réponse clinique n'a pas été clairement définie.²⁻⁵

Étant donné les différences existant entre les patients et les autres médicaments administrés en concomitance, un chevauchement considérable de concentrations de Lamotrigine a été observé entre les répondants et les non répondants au sérum, ainsi qu'entre les

concentrations de sérum associées à une maîtrise des crises et à des effets négatifs.¹⁻¹⁴ Dans une étude, la plus forte moyenne de sérum enregistrée était de 8,8 µg/ml, et moins de 15 % des patients rapportaient un effet indésirable à des concentrations de sérum inférieures à 10 µg/ml.¹⁵ Les effets indésirables faibles à modérés sont plus communément associés avec des patients présentant des concentrations de Lamotrigine supérieures à 15 µg/ml.^{2,5,14}

Les médicaments concomitants ont une influence sur la clairance de Lamotrigine lorsque les inducteurs d'enzymes augmentent et l'acide valproïque diminue.¹⁶ La clairance de Lamotrigine est plus forte chez les enfants que chez les adultes,^{17,18} et modérément réduite chez les personnes âgées.¹⁸ La clairance peut être plus élevée pendant la grossesse,¹⁹⁻²² mais cette augmentation se trouve atténuée chez les femmes recevant une médication concomitante à l'acide valproïque.²⁰ Il a été fait état de surdoses aiguës associées à des taux sériques supérieurs à 40 µg/ml (156 µmol/l).^{23,24}

Les concentrations de Lamotrigine ne doivent pas constituer le seul paramètre de gestion thérapeutique du médicament. Le test doit toujours être utilisé dans le contexte d'évaluations cliniques et d'autres procédés de diagnostic. Les cliniciens doivent surveiller attentivement les patients en début de traitement et au cours de l'ajustement posologique. Des évaluations multiples de la concentration de Lamotrigine peuvent être nécessaires.

12 Caractéristiques spécifiques de performance

Les caractéristiques de performance suivantes ont été obtenues sur le système Roche/Hitachi 917. Chaque laboratoire est responsable de la vérification des performances sur la base des paramètres établis pour son propre analyseur.

Sensitivité

Limite de quantification (LDQ)

La LDQ du test ARK de Lamotrigine a été déterminée conformément à la directive CLSI EP17-A et définie comme la plus basse concentration pour laquelle on observe une précision inter-analyse et une récupération acceptables ($\leq 20\%$ CV avec une récupération de $\pm 15\%$). La LDQ a été fixée à 0,85 µg/ml, et peut dépendre de la performance spécifique de l'analyseur.

Plage de mesure

La plage de mesure du test s'étend de 0,85 à 40,0 µg/ml. Consigner les résultats inférieurs à cette plage ou inférieurs à la LDQ de l'analyseur fixée dans votre laboratoire comme <0,85 µg/ml. Consigner les résultats supérieurs à cette plage comme >40,0 µg/ml ou supérieurs à la LDQ de l'analyseur fixée dans votre laboratoire.

Récupération

La fidélité (récupération analytique) a été vérifiée en ajoutant de la Lamotrigine concentrée à du sérum humain testé négativement pour la Lamotrigine. Un stock de concentré de Lamotrigine hautement purifiée a été ajouté en proportion volumétrique à du sérum humain testé négativement pour la Lamotrigine, et représentant des concentrations de médicament englobant toute la fourchette du test. Six réplicats de chaque échantillon ont été testés sur un analyseur automatique de chimie clinique. Une moyenne des résultats a été établie, comparée à la concentration cible et le pourcentage de récupération calculé. Voir les résultats ci-dessous:

$$\% \text{ Récupération} = 100 \times \frac{\text{concentration moyenne récupérée}}{\text{concentration théorique}}$$

Concentration théorique (µg/ml)	Concentration moyenne récupérée (µg/ml)	Pourcentage de récupération
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

Pourcentage moyen de récupération: 99,2

Linéarité

Les études de linéarité ont été effectuées conformément aux suggestions de la directive CLSI/NCCLS protocole EP6-A. Sur un échantillon de sérum préparé de 48,0 µg/ml, on a effectué proportionnellement des dilutions avec du sérum humain négatif à la Lamotrigine. Les concentrations de Lamotrigine étaient comprises entre 1,00 et 48,0 µg/ml. À des dilutions spécifiques, la linéarité a été considérée comme acceptable si la différence de pourcentage entre les valeurs par régression de 1^{er} et de 2^e ordre prédites était de ±10%. Voir les résultats ci-dessous:

Valeur estimée (µg/ml)	Résultats (µg/ml)	Résultats prédits de 1 ^{er} ordre	Résultats prédits de 2 ^e ordre	% Différence
1,00	0,96	1,13	1,21	7,1
2,00	2,08	2,11	2,17	3,1
4,00	4,16	4,06	4,10	0,9
8,00	8,18	7,97	7,96	-0,1
12,00	12,01	11,88	11,83	-0,4
16,00	16,18	15,78	15,72	-0,4
24,00	22,78	23,60	23,53	-0,3
32,00	30,84	31,41	31,39	-0,1
40,00	40,13	39,23	39,30	0,2
48,00*	46,88	47,04	47,27	0,5

*La concentration excède la limite de détection.

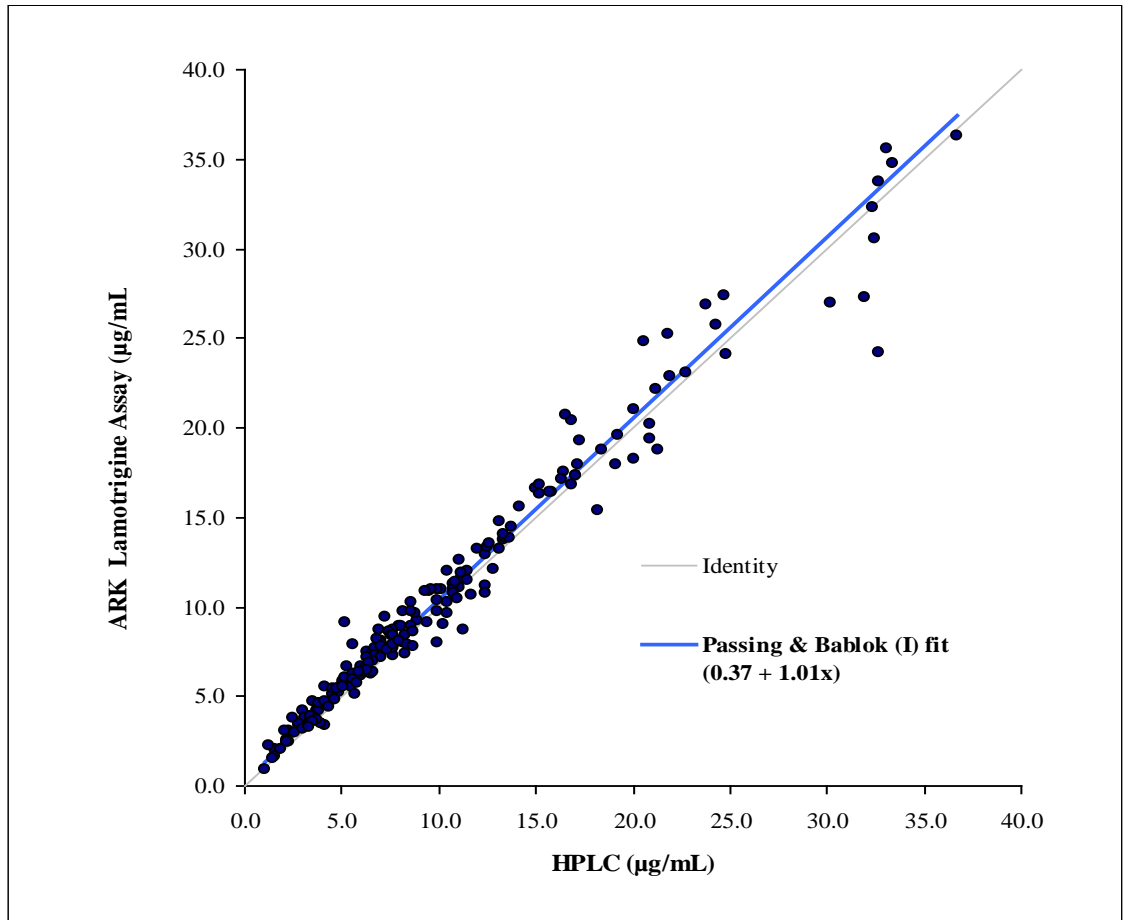
Comparaison des méthodes

Des études de corrélation ont été effectuées sur la base de la directive CLSI/NCCLS, protocole EP9-A2. Les résultats du test ARK de Lamotrigine ont été comparés aux résultats obtenus avec des méthodes de chromatographie liquide à haute performance (CLHP, étude 1) et par immunoanalyse turbidimétrique (étude 2).

Étude 1

Les concentrations de Lamotrigine par CLHP s'étendaient de 1,0 à 36,7 µg/ml. Les valeurs obtenues avec le test ARK de Lamotrigine s'étendaient de 0,97 à 36,32 µg/ml. Les résultats de l'analyse de régression Passing-Bablok²⁵ pour l'étude sont reproduits ci-dessous (avec une limite de confiance de 95 %).

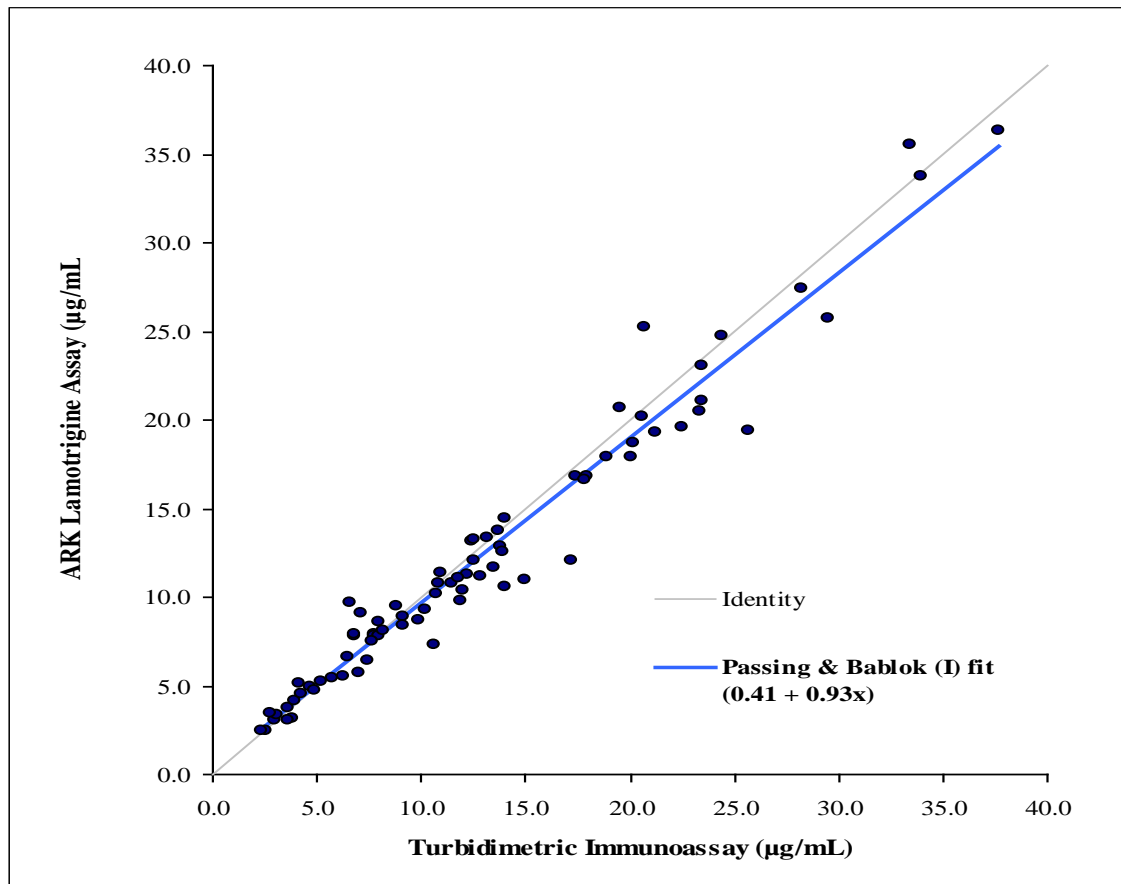
Pente	1,01	(de 0,99 à 1,03)
Ordonnée	0,37	(de 0,22 à 0,55)
Coefficient de corrélation (r^2)	0,97	(de 0,96 à 0,98)
Nombre d'échantillons	193	



Étude 2

Les concentrations de Lamotrigine pour la méthode immunoanalyse turbidimétrique s'étendaient de 2,28 à 37,70 µg/ml. Les valeurs obtenues avec le test ARK de Lamotrigine s'étendaient de 2,51 à 36,32 µg/ml Les résultats de l'analyse de régression Passing-Bablok²⁵ pour l'étude sont reproduits ci-dessous (avec une limite de confiance de 95 %).

Pente	0,93	(de 0,89 à 0,97)
Ordonnée	0,41	(de 0,07 à 0,74)
Coefficient de corrélation (r^2)	0,96	(de 0,94 à 0,97)
Nombre d'échantillons	77	



Précision

La précision a été déterminée comme décrit dans la directive CLSI/NCCLS protocole EP5-A2 en utilisant des contrôles à trois niveaux et un pool de trois échantillons de sérum humain contenant de la Lamotrigine. Chaque niveau a été évalué en quadruple, deux fois par jour pendant 20 jours. Chacun des cycles journaliers a été effectué à deux heures d'intervalle au moins. L'écart type (SD) et le coefficient de variation (CV) en pourcent ont été calculés pendant le cycle, d'un jour à l'autre et en valeur totale. Critère d'acceptance: $\leq 10\%$ CV.

Échantillon	N	Moyenne ($\mu\text{g/ml}$)	Pendant le cycle		D'un jour à l'autre		Valeurs totales	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Contrôle ARK de Lamotrigine								
BAS	160	2,08	0,07	3,4	0,05	2,5	0,08	4,1
MOYEN	160	11,70	0,42	3,6	0,28	2,4	0,49	4,2
ÉLEVÉ	160	24,23	0,99	4,1	1,06	4,4	1,47	6,1
Matrice de calibrateur/contrôle	40	38,04	2,05	5,4	0,95	2,5	2,27	6,0
Sérum humain								
BAS	160	2,41	0,08	3,5	0,09	3,7	0,12	5,2
MOYEN	160	10,75	0,41	3,8	0,42	3,9	0,59	5,5
ÉLEVÉ	160	25,84	1,33	5,2	1,12	4,3	1,88	7,3
Sérum humain mélangé	40	38,24	2,78	7,3	0,61	1,6	3,38	8,8

Substances interférentes

Des études d'interférence ont été effectuées sur la base de la directive CLSI/NCCLS protocole EP7-A2. Les concentrations élevées d'un point de vue clinique de substances potentiellement interférentes contenues dans le sérum à des taux connus de Lamotrigine (approximativement 3 et 15 $\mu\text{g/ml}$) ont été évaluées. Chaque échantillon a été analysé à l'aide du test ARK de Lamotrigine, étayé par un contrôle de Lamotrigine dans le sérum. L'évaluation de la Lamotrigine a donné une erreur de $\leq 10\%$ sur la présence de substances interférentes aux taux testés.

Substance interférente	Concentration t interférente	Pourcentage de récupération	
		3 µg/ml Lamotrigine	15 µg/ml Lamotrigine
Albumine	12 g/dl	101,5	103,4
Bilirubine - conjuguée	70 mg/dl	93,6	102,6
Bilirubine – non conjuguée	70 mg/dl	97,1	105,0
Cholestérol	623 mg/dl	98,9	103,8
Gammaglobuline	12 g/dl	106,8	104,4
Hémoglobine	1000 mg/dl	98,2	97,0
Intralipid®	1000 mg/dl	94,5	94,3
Facteur rhumatoïde	1100 IU/ml	107,3	108,9
Triglycérides	618 mg/dl	101,7	104,0
Acide urique	30 mg/dl	101,0	99,6

Spécificité

Le métabolite majeur de la Lamotrigine, des médicaments habituellement administrés en concomitance avec la Lamotrigine et d'autres anti-épileptiques ont été respectivement testés, afin de déterminer si ces composés pouvaient influencer la quantification de la concentration de Lamotrigine à l'aide du test ARK. De fortes concentrations de ces composés ont été ajoutées dans des pools de sérum contenant des concentrations thérapeutiques de Lamotrigine faibles (3 µg/ml) et élevées (15 µg/ml). Les échantillons ont été testés et les concentrations de Lamotrigine des échantillons contenant des composés interférents ont été comparées au contrôle sérique

Métabolites

La Lamotrigine est métabolisée avec prédominance par la glucuronosyle transférase UDP en un métabolite pharmacologiquement inactif, le 2-N-glucuronide.²⁶⁻²⁸ La Lamotrigine-2-N-méthyle a été détectée dans le plasma humain par CLHP et par électrophorèse capillaire.^{27,28} D'autres métabolites mineurs comme la Lamotrigine -2-N-oxyde, et la Lamotrigine -5-N-glucuronide ont été identifiés.²⁶ Les métabolites Lamotrigine-2-N-glucuronide, Lamotrigine-2-N-méthyle et Lamotrigine-2-N-oxyde ont été testés pour déterminer s'ils produisaient une réactivité croisée. Ces métabolites ont été ajoutés à deux échantillons séparés contenant respectivement une concentration de Lamotrigine faible et forte de 3 et 15 µg/ml.

Métabolite*	Concentration de métabolite (µg/ml)	Pourcentage de Lamotrigine (3 µg/ml)	Réactivité croisée Lamotrigine (15 µg/ml)
Lamotrigine-2-N-glucuronide	50,0	2,41	1,86
	25,0	2,57	1,09
	12,5	2,91	1,92
	9,0	2,15	1,57
Lamotrigine-2-N-méthyle	400,0	0,04	0,21
	200,0	0,07	0,02
	80,0	0,10	0,24
Lamotrigine-2-N-oxyde	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 littérature indique qu'il y a une faible évidence de la présence de métabolites mineurs dans le plasma humain.²⁵

Médicament présentant une réaction croisée

La réactivité croisée avec l'anticorps sélectif de Triméthoprime a été testée dans la concentration ci-dessous. Une concentration élevée a été ajoutée dans du sérum humain normal contenant des concentrations connues de Lamotrigine (approximativement 3 et 15 µg/ml) et testée en parallèle avec un contrôle sérique de Lamotrigine. Voir les résultats ci-dessous:

Triméthoprime (µg/ml)	Pourcent. de réact. croisée		Pourcent. de récupération	
	Lamotrigine (3 µg/ml)	Lamotrigine (15 µg/ml)	Lamotrigine (3 µg/ml)	Lamotrigine (15 µg/ml)
40,0	4,4	3,0	156,0	108,0

Avant d'interpréter les résultats du test ARK de Lamotrigine, vérifier si le patient a également reçu du Triméthoprime.

Interférences médicamenteuses

L'anticorps sélectif de la Lamotrigine n'a pas présenté de réaction croisée avec la plupart des anticonvulsivants et autres médicaments testés, administrés en concomitance. En raison de similarités structurales avec la Lamotrigine, les concentrations élevées de Triméthoprim peuvent interférer. Une concentration élevée de chaque composé a été ajoutée à du sérum humain normal présentant des taux connus de Lamotrigine (approximativement 3 et 15 µg/ml) et analysée avec un contrôle sérique de Lamotrigine. L'évaluation de la Lamotrigine a donné une erreur ≤10 % quant à la présence de composés du médicament aux taux testés.

Composé	Conc. testée (µg/ml)	Pourcent. de récupération	
		3 µg/ml Lamotrigine	15 µg/ml Lamotrigine
Acétaminophène	200	103,7	99,1
Acétazolamide	100	101,2	99,2
Acide acétylsalicylique	1000	100,8	100,7
Amikacine	100	95,7	97,0
Amitriptyline	20	99,0	97,9
Amoxapine	40	104,7	101,2
Amphotéricine B	100	94,0	91,6
Ampicilline	100	97,7	94,1
Acide ascorbique	100	98,5	94,4
Baclofène	100	95,8	90,9
Bupropion	40	98,8	106,2
Caféine	100	101,3	103,2
Carbamazépine	120	104,3	103,2
Carbamazépine-10, 11 époxyde	120	101,7	99,0
10-Hydroxy carbamazépine	100	96,2	94,3
Chloramphénicol	250	103,7	98,4
Chlorpromazine	20	97,2	95,0
Citalopram	20	98,0	97,5
Clobazam	100	103,4	105,6
Clonazépam	20	97,6	96,4

Composé	Conc. testée (µg/ml)	Pourcent. de récupération	
		3 µg/ml Lamotrigine	15 µg/ml Lamotrigine
Cyclosporine A	40	101,7	99,4
Diazépam	20	101,1	97,7
Digoxine	80	103,4	97,6
Doxépine	20	101,6	103,1
Erythromycine	200	103,6	103,9
Ethanol	4000	94,0	98,2
Ethotoïne	100	101,3	101,9
Ethosuximide	250	101,0	96,4
Felbamate	250	103,0	101,4
Fluoxétine	20	102,2	97,0
Furosémide	100	99,8	97,1
Gabapentine	200	103,8	98,1
Gentamicine	100	99,8	98,6
Halopéridol	20	104,1	100,3
Héparine	200 U/ml	99,0	100,5
Ibuprofène	500	101,6	96,2
Imipramine	20	99,6	97,7
Kanamycine B	200	98,5	100,5
Lévétiracéam	400	103,6	101,9
Lidocaïne	100	101,6	101,8
Lincomycine	1000	106,0	99,7
Méphénytoïne	100	95,7	103,9
Mésoridazine	40	97,6	101,7
Méthicilline	250	95,2	99,4
Naproxène	600	97,3	104,8
Néomycine	1000	100,8	101,6
Niacine	100	97,8	105,8
Nitrazépam	20	101,5	103,9
Nortriptyline	20	96,6	104,9
Olanzapine	20	99,5	102,2
Oxcarbazépine	200	97,3	100,5

Composé	Conc. testée (µg/ml)	Pourcent. de récupération	
		3 µg/ml Lamotrigine	15 µg/ml Lamotrigine
Paroxétine	40	101,6	100,0
2-phényl-éthyl-malonamide (PEMA)	1000	100,1	100,9
Pénicilline V	100	100,4	101,4
Perphénazine	100	99,5	103,2
Phénobarbital	200	101,0	98,9
Phénytoïne	200	100,0	100,8
Prégabaline	200	99,6	98,4
Primidone	100	98,7	102,5
Procaïnamide	100	100,6	101,9
Prochlorpérazine	40	99,4	90,3
Ranitidine	100	104,0	97,8
Rifampine	100	101,6	97,7
Rispéridone	20	98,0	100,2
Sertraline	100	101,5	101,9
Spectinomycine	100	97,7	103,1
Stiripentol	100	102,3	101,6
Sulfamétoxazole	400	99,2	99,2
Théophylline	200	98,7	97,9
Thioridazine	20	102,9	101,3
Tiagabine	200	100,9	97,8
Tobramycine	100	98,8	96,9
Topiramate	250	100,3	96,7
Acide valproïque	600	100,8	96,8
Vancomycine	250	96,5	95,0
Vigabatrine	150	97,8	101,0
Zonisamide	400	97,9	99,6

13 Références bibliographiques

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 Marques déposées

ARKTM est une marque déposée de **ARK** Diagnostics, Inc.
Toutes les autres marques et produits sont des marques commerciales appartenant à leurs compagnies respectives.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Imprimé aux USA
Révisé en Février 2017
1600-0179-00FR Rév. 04