

ARKTM *Lamotrigine Assay*

Este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. para o Ensaio da Lamotrigina ARK deve ser lido atentamente antes da utilização. Devem seguir-se as instruções contidas no folheto informativo. A fiabilidade dos resultados do ensaio não pode ser garantida se houver quaisquer desvios das instruções contidas neste folheto informativo.

Serviço de atendimento ao cliente














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



Emergo Europe
 Prinsessegracht 20
 2514 AP Haia
 Países Baixos

Símbolos utilizados

	Código do lote	 AAAA-MM-DD	Consumir até/Data de validade
	Número do catálogo		Fabricante
	Representante autorizado		Marca CE
	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

ARKTM Lamotrigine Assay

2 Utilização prevista

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

3 Resumo e explicação do teste

A lamotrigina (LAMICTAL[®], 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina) é um medicamento anticonvulsivo aprovado para a utilização no tratamento da epilepsia e frequentemente é prescrito como monoterapia ou como um componente de um tratamento com múltiplos medicamentos antiepilépticos.¹

4 Princípios do procedimento

O Ensaio da Lamotrigina ARK é um imunoenensaio enzimático homogêneo baseado na concorrência entre o fármaco no espécime e a lamotrigina classificada com a enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PDH) para ligar ao reagente de anticorpos. Na medida em que este liga anticorpos, a atividade da enzima diminui. Na presença do medicamento no espécime, a atividade da enzima aumenta e é diretamente proporcional à concentração do medicamento. A enzima ativa converte a nicotinamida adenida dinucleotídeo (NAD) em NADH que é medida espectrofotometricamente dimensionada como taxa de alteração na 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
5023-0001-00	ARKTM Lamotrigine Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato anticorpos policlonais do coelho à lamotrigina, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenida dinucleotídeo, soroalbumina bovina, conservantes e estabilizadores	1 X 28 mL
	Reagente R2 – Enzima Lamotrigina classificada com G6PDH bacteriano, tampão, soroalbumina bovina, conservantes e estabilizadores	1 X 14 mL

Manuseamento e armazenamento do reagente

Os reagentes do Ensaio da Lamotrigina 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.**

6 Advertências e precauções

- Para utilização **de 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.

7 Recolha do espécime e preparação para a análise

- É necessário soro ou plasma. Para fins de consistência, é boa prática usar a mesma matriz de espécime para pacientes individuais. De modo geral é aceita amostra estável em concentração mínima (pré-dose) como muito consistente para a monitorização terapêutica do medicamento de lamotrigina. Deve anotar-se a hora da recolha de sangue desde a última dose.
- Não deve ser utilizado sangue total. Devem ser utilizados os seguintes anticoagulantes neste ensaio.
 - Heparina de sódio
 - Heparina de lítio
 - Potássio EDTA
- **NÃO UTILIZE SEPARADORES DE GEL.** A recolha de sangue deverá ser realizada com tubos de recolha compatíveis para o uso com a monitorização terapêutica de fármacos (TDM).
- Não induza a formação de espuma e evite congelamento e descongelamento repetidos para preservar a integridade do espécime desde o momento da recolha até ao momento em que for utilizado no ensaio.
- Fibrina, células sanguíneas vermelhas, e outros materiais particulados podem causar um resultado incorreto. Assegure uma centrifugação adequada.
- Amostras clarificadas podem ser armazenadas até uma semana a 2 a 8°C. Se o teste for atrasado por mais de uma semana, os espécimes podem ser armazenados congelados ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) por até quatro

semanas antes de serem testados (critério de aceitação $\pm 10\%$). Deve-se tomar cuidado no sentido de limitar o número de ciclos de congelamento-descongelamento. Os espécimes provaram resistir a 3 ciclos de congelamento-descongelamento quando armazenados a -20°C .

- **Manuseie todos os espécimes dos pacientes como se fossem potencialmente infecciosos.**

8 Procedimento

Materiais fornecidos

Ensaio Lamotrigina ARK – **REF** 5023-0001-00

Materiais necessários – Fornecidos em separado

Calibrador Lamotrigina ARK – **REF** 5023-0002-00

Controlos da qualidade – Controlo Lamotrigina ARK – **REF** 5023-0003-00

Instrumentos

Pode ser necessário transferir os reagentes **R1** e **R2** para recipientes específicos do analisador antes da utilização. Evite a contaminação cruzada de **R1** e **R2**.

Sequência do ensaio

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

Calibração

Efetue um procedimento de calibração completa (6 pontos) utilizando os calibradores Lamotrigina ARK A, B, C, D, E e F, calibradores de teste em duplicado. É necessária calibração para cada número de lote de kit de reagente novo. Verifique a curva da calibração com no mínimo dois níveis de controlos da qualidade de acordo com o plano de garantia da qualidade de laboratório. CAL A é o branco da calibração.

Quando recalibrar

- Sempre que seja usado um novo número de lote dos reagentes
- Sempre que seja indicado pelos resultados do controlo da qualidade
- Sempre que seja solicitado pelos protocolos laboratoriais padrão

Controlo da Qualidade (CQ)

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para o Ensaio de Lamotrigina 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 amostras do paciente sejam ensaiadas e toda vez que uma calibração for realizada. Monitore os valores de controlo para detetar tendências ou mudanças. Se forem detetados tendências ou mudanças, ou se o controlo não se recuperar dentro da gama especificada, verifique 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 espécimes que excedam o limite superior da quantificação, dilua o espécime manualmente com calibrador zero (CAL A). Multiplique o resultado do ensaio pelo fator de diluição. Sugere-se um fator de diluição em quadruplicado.

$$\text{Fator de diluição manual} = \frac{(\text{volume do espécime} + \text{volume de CAL A})}{\text{Volume do espécime}}$$

9 Resultados

Registe as unidades do resultado como µg/mL ou µmol/L. Para converter resultados de µg/mL para µmol/L de lamotrigina, multiplique µg/mL por 3,90. O valor da lamotrigina deste ensaio deve ser utilizado junto com outras informações clínicas. Consulte o manual de instruções específico do operador para 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 espécimes e preparação para análise**. De modo geral é boa prática utilizar o mesmo método (e a mesma matriz) consistentemente para pacientes individuais devido à possível variabilidade dos métodos. Consulte a secção **Valores esperados** abaixo.

11 Valores esperados

A gama de referência de concentrações do fármaco que são mencionadas apenas devem 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. 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.

Não há gama terapêutica bem estabelecida para a lamotrigina. Alguns relatórios na literatura sugerem um intervalo alvo para concentrações estáveis de 3 a 15 µg/mL.²⁻⁵ No entanto, não há uma relação clara entre concentrações de soro lamotrigina e a resposta clínica.²⁻⁵ Devido a diferenças individuais dos pacientes e outras medicações co-administradas, observou-se uma sobreposição considerável nas concentrações de lamotrigina entre respondedores e não respondedores de soro, e também entre os níveis de soro associados com o controlo das convulsões e efeitos adversos.¹⁻¹⁴ Num estudo, o nível médio mais alto de soro (em concentração mínima) relatado foi de 8,8 µg/mL, e menos de 15% dos pacientes relataram um efeito adverso em concentrações no soro inferiores a 10 µg/mL.¹⁵ Efeitos adversos leves a moderados são mais comumente associados a pacientes com concentrações da lamotrigina acima de 15 µg/mL.^{2,5,14}

Co-medicações afetam a depuração da lamotrigina com indutores de enzimas a aumentar e ácido valpróico a diminuir a depuração.¹⁶ A depuração da Lamotrigina é maior em crianças do que em adultos^{17,18} e moderadamente reduzida nos idosos.¹⁸ A depuração pode ser aumentada durante a gravidez,¹⁹⁻²² mas este aumento é atenuado em mulheres co-medicadas com ácido valpróico.²⁰ Foram relatadas overdoses agudas associadas com níveis do soro acima de 40 µg/mL (156 µmol/L).^{23,24}

As concentrações do fármaco lamotrigina não deviam ser o único meio de gerenciamento terapêutico do fármaco. O ensaio devia ser utilizado junto com as informações disponíveis a partir de avaliações clínicas e outros procedimentos diagnósticos. Os clínicos devem monitorizar os pacientes cuidadosamente durante o início do tratamento e ajustes de dosagem. Podem ser necessárias várias medições de lamotrigina.

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 Lamotrigina 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 0,85 $\mu\text{g/mL}$ e pode depender do desempenho específico do analisador.

Gama do ensaio

O intervalo do ensaio é de 0,85 a 40,00 $\mu\text{g/mL}$. Registe resultados abaixo desta gama como $<0,85 \mu\text{g/mL}$ ou abaixo do LOQ inferior específico do analisador estabelecidos no seu laboratório. Registe resultados acima desta gama como $<40,00 \mu\text{g/mL}$ ou acima do LOQ superior específico do analisador estabelecidos no seu laboratório.

Recuperação

A exatidão (recuperação analítica) foi testada adicionando lamotrigina concentrada em soro humano sem lamotrigina. Um estoque concentrado de lamotrigina de alta pureza foi adicionado volumetricamente ao soro humano sem lamotrigina, representando as concentrações do fármaco em toda a gama do ensaio. Foram analisadas seis repetições de cada amostra em um 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
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

Percentagem de recuperação média: 99,2

Linearidade

Os estudos de linearidade foram realizados conforme sugerido no Protocolo CLSI/NCCLS EP6-A. Foi preparada uma amostra de 48,00 µg/mL de soro e foram feitas diluições proporcionais com soro humano sem lamotrigina. As concentrações de lamotrigina variaram entre 1,00 e 48,00 µg/mL. A linearidade em diluições específicas foi considerada aceitável quando a diferença percentual foi $\pm 10\%$ entre os valores regredidos de 1.^a e 2.^a ordem previstos. Os resultados são exibidos abaixo.

Valor estimado (µg/mL)	Resultados (µg/mL)	Resultados previstos 1 ^a ordem	Resultados previstos 2 ^a ordem	Diferença %
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

*A concentração excede o limite relatável.

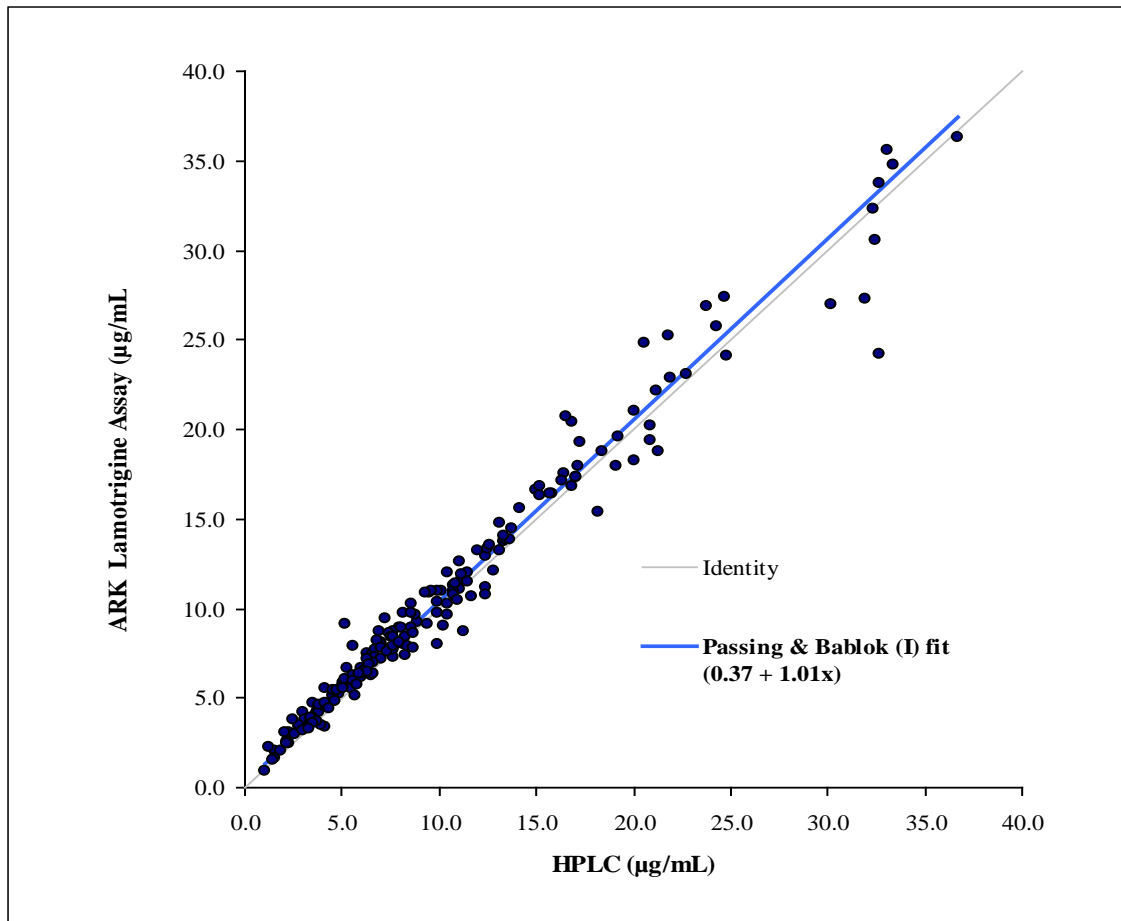
Comparação de método

Foram realizados estudos de correlação usando o Protocolo CLSI/NCCLS EP9-A2. Os resultados do Ensaio Lamotrigina ARK foram comparados com os resultados da cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC, estudo 1) e um imunensaio turbidimétrico (estudo 2).

Estudo 1

As concentrações de lamotrigina em HPLC variaram entre 1,00 e 36,70 µg/mL. As concentrações de lamotrigina ARK variaram entre 0,97 e 36,32 µg/mL. Os resultados da análise de regressão Passing-Bablok²⁵ para o estudo são exibidos abaixo (com limites de confiança de 95%).

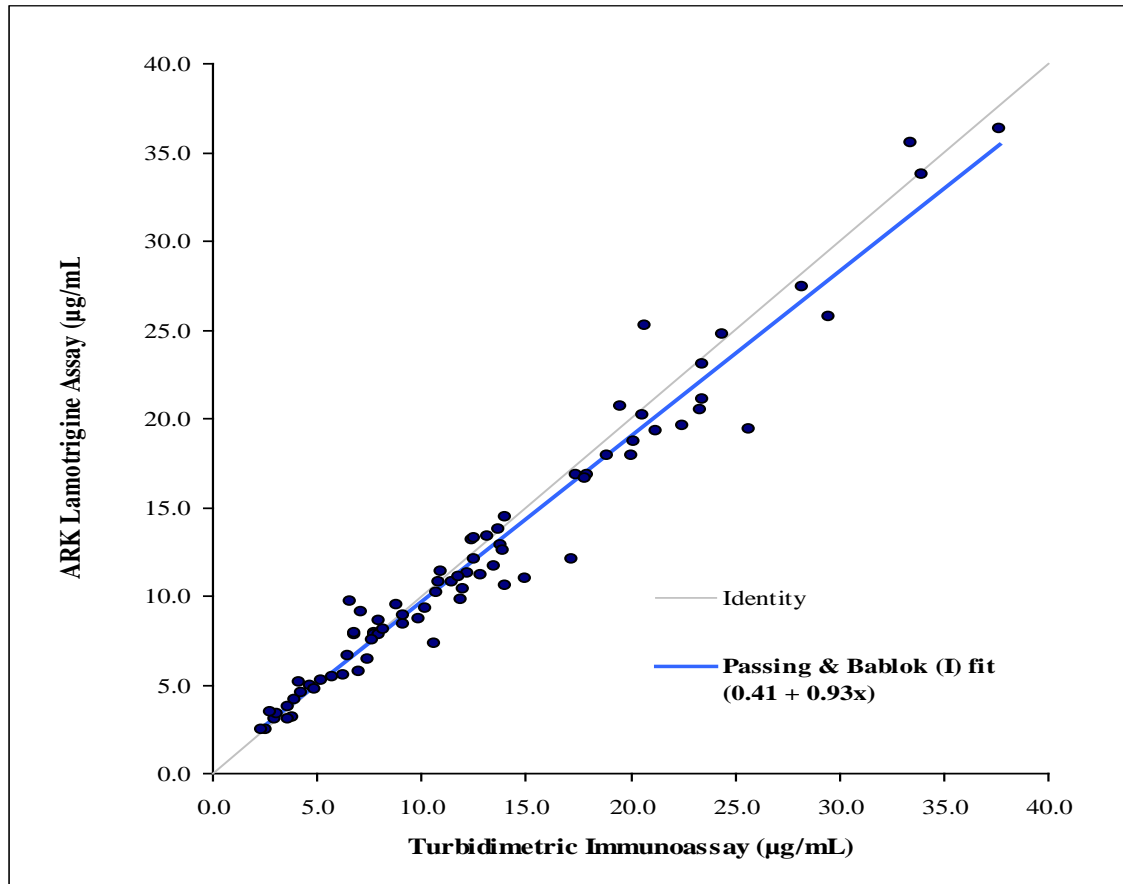
Inclinação	1,01	(0,99 a 1,03)
interceção y	0,37	(0,22 a 0,55)
Coefficiente de correlação (r ²)	0,97	(0,96 a 0,98)
Número de amostras	193	



Estudo 2

As concentrações de lamotrigina variaram entre 2,28 e 37,70 µg/mL. As concentrações de lamotrigina ARK variaram entre 2,51 e 36,32 µg/mL. Os resultados da análise de regressão Passing-Bablok²⁵ para o estudo são exibidos abaixo (com limites de confiança de 95%).

Inclinação	0,93	(0,89 a 0,97)
interceção y	0,41	(0,07 a 0,74)
Coefficiente de correlação (r ²)	0,96	(0,94 a 0,97)
Número de amostras	77	



Precisão

A precisão foi determinada conforme descrito no Protocolo CLSI/NCCLS EP5-A2. Foram utilizados neste estudo controlos de triplo nível e três espécimes de soro humano em lotes contendo lamotrigina. Cada nível foi ensaiado em quadruplicado duas vezes ao dia durante 20 dias. As execuções em um dia eram separadas por no mínimo duas horas. Foram calculados 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 ($\mu\text{g/mL}$)	Dentro da execução		No dia		Total	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Controlo da Lamotrigina ARK								
LOW	160	2,08	0,07	3,4	0,05	2,5	0,08	4,1
MÉD	160	11,70	0,42	3,6	0,28	2,4	0,49	4,2
HIGH	160	24,23	0,99	4,1	1,06	4,4	1,47	6,1
Calibrador/Matriz de controlo	40	38,04	2,05	5,4	0,95	2,5	2,27	6,0
Soro humano								
LOW	160	2,41	0,08	3,5	0,09	3,7	0,12	5,2
MÉD	160	10,75	0,41	3,8	0,42	3,9	0,59	5,5
ALTO	160	25,84	1,33	5,2	1,12	4,3	1,88	7,3
Soro humano em lotes	40	38,24	2,78	7,3	0,61	1,6	3,38	8,8

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 lamotrigina (aproximadamente 3 e 15 µg/mL). Cada amostra foi ensaiada utilizando o Ensaio Lamotrigina ARK, junto com um controlo da lamotrigina no soro. A medição da lamotrigina resultou num erro de $\leq 10\%$ na presença de substâncias interferentes nos níveis testados.

Substância interferente	Concentração interferente	Recuperação percentual	
		3 µg/mL Lamotrigina	15 µg/mL Lamotrigina
Albumina	12 g/dL	101,5	103,4
Bilirrubina - conjugada	70 mg/dL	93,6	102,6
Bilirrubina - não conjugada	70 mg/dL	97,1	105,0
Colesterol	623 mg/dL	98,9	103,8
Gamaglobulina	12 g/dL	106,8	104,4
Hemoglobina	1000 mg/dL	98,2	97,0
Intralipid®	1000 mg/dL	94,5	94,3
Fator Reumatóide	1100 IU/mL	107,3	108,9
Triglicerídeos	618 mg/dL	101,7	104,0
Ácido úrico	30 mg/dL	101,0	99,6

Especificidade

O metabólito principal da Lamotrigina, medicamentos que possam ser administrados rotineiramente com lamotrigina e outros medicamentos antiepiléticos foram testados a fim de determinar se estes compostos afetam a quantificação das concentrações de lamotrigina usando o Ensaio Lamotrigina ARK. Níveis altos destes compostos foram adicionados em *pools* de soro contendo níveis terapêuticos baixos (3 µg/mL) e altos (15 µg/mL) de lamotrigina. As amostras foram analisadas e as concentrações de lamotrigina das amostras contendo interferentes foram comparadas ao controlo do soro.

Metabólitos

A lamotrigina é metabolizada predominantemente pela UDP-glucuroniltransferase para formar um metabolito farmacologicamente inativo, a 2-N-glicuronida.²⁶⁻²⁸ Lamotrigina-2-N-metil foi detectada em plasma humano através de HPLC e eletroforese capilar.^{27,28} Outros metabólitos secundários, lamotrigina-2-N-óxido, e lamotrigina-5-N-glicuronida foram propostos.²⁶ Os metabólitos lamotrigina-2-N-glicuronida, Lamotrigina-2-N-metil e Lamotrigina-2-N-óxido foram analisados com relação à reatividade cruzada. Estes metabólitos foram administrados em duas amostras separadas, uma contendo concentração baixa e outra concentração alta de lamotrigina de 3 e 15 µg/mL, respectivamente.

Metabólito*	Concentração de metabólitos (µg/mL)	Percentagem reatividade cruzada	
		Lamotrigina (3 µg/mL)	Lamotrigina (15 µg/mL)
Lamotrigina-2-N-glicuronida	50,0	2,41	1,86
	25,0	2,57	1,09
	12,5	2,91	1,92
	9,0	2,15	1,57
Lamotrigina-2-N-metil	400,0	0,04	0,21
	200,0	0,07	0,02
	80,0	0,10	0,24
Lamotrigina-2-N-óxido	80,0	3,69	3,63
	40,0	3,94	3,64
	20,0	3,72	3,14
	10,0	3,88	1,30

* A literatura sugere que há pouca evidência para a presença de metabólitos secundários no plasma humano.²⁵

Fármaco que apresenta reação cruzada

Foi testada a reatividade cruzada do anticorpo ao trimetoprim na seguinte concentração. Administrou-se uma concentração alta em soro humano normal com níveis conhecidos de lamotrigina (aproximadamente 3 e 15 µg/mL) e ensaiados junto com um controlo de lamotrigina no soro. Os resultados são exibidos abaixo.

Trimetoprim (µg/mL)	Percentagem reatividade cruzada		Percentagem recuperação	
	Lamotrigina (3 µg/mL)	Lamotrigina (15 µg/mL)	Lamotrigina (3 µg/mL)	Lamotrigina (15 µg/mL)
40,0	4,4	3,0	156,0	108,0

Deve ter-se cuidado ao interpretar os resultados Lamotrigina ARK caso o paciente também esteja recebendo trimetoprim.

Interferência medicamentosa

Anticorpos seletivos de lamotrigina não apresentaram reação cruzada com a maioria dos outros medicamentos antiepiléticos ou co-administrados testados. Devido a semelhanças estruturais com a lamotrigina, níveis altos de trimetoprim podem interferir. Administrou-se uma concentração alta de cada composto em soro humano normal com níveis conhecidos de lamotrigina (aproximadamente 3 e 15 µg/mL) e ensaiados junto com um controlo de lamotrigina no soro. A medição da lamotrigina resultou num erro de ≤10% na presença de compostos medicamentosos nos níveis testados.

Composto	Conc. testada (µg/mL)	Percentagem recuperação	
		3 µg/mL Lamotrigina	15 µg/mL Lamotrigina
Acetaminofeno	200	103,7	99,1
Acetazolamida	100	101,2	99,2
Ácido acetilsalicílico	1000	100,8	100,7
Amicacina	100	95,7	97,0
Amitriptilina	20	99,0	97,9
Amoxapina	40	104,7	101,2
Amfotericina B	100	94,0	91,6
Ampicilina	100	97,7	94,1
Ácido ascórbico	100	98,5	94,4
Baclofeno	100	95,8	90,9

Composto	Conc. testada (µg/mL)	Percentagem recuperação	
		3 µg/mL Lamotrigina	15 µg/mL Lamotrigina
Bupropiona	40	98,8	106,2
Cafeína	100	101,3	103,2
Carbamazepina	120	104,3	103,2
Carbamazepina-10, 11-epóxido	120	101,7	99,0
10-Hidroxi carbamazepina	100	96,2	94,3
Cloranfenicol	250	103,7	98,4
Clorpromazina	20	97,2	95,0
Citalopram	20	98,0	97,5
Clobazam	100	103,4	105,6
Clonazepam	20	97,6	96,4
Ciclosporin A	40	101,7	99,4
Diazepan	20	101,1	97,7
Digoxina	80	103,4	97,6
Doxepin	20	101,6	103,1
Eritromicina	200	103,6	103,9
Etanol	4000	94,0	98,2
Etotoína	100	101,3	101,9
Etosuximida	250	101,0	96,4
Felbamato	250	103,0	101,4
Fluoxetina	20	102,2	97,0
Furosemida	100	99,8	97,1
Gabapentina	200	103,8	98,1
Gentamicina	100	99,8	98,6
Haloperidol	20	104,1	100,3
Heparina	200 U/mL	99,0	100,5
Ibuprofeno	500	101,6	96,2
Imipramina	20	99,6	97,7
Kanamicina B	200	98,5	100,5
Levetiracetam	400	103,6	101,9

Composto	Conc. testada (µg/mL)	Percentagem recuperação	
		3 µg/mL Lamotrigina	15 µg/mL Lamotrigina
Lidocaína	100	101,6	101,8
Lincomicina	1000	106,0	99,7
Mefenitoína	100	95,7	103,9
Mesoridazina	40	97,6	101,7
Meticilina	250	95,2	99,4
Naproxeno	600	97,3	104,8
Neomicina	1000	100,8	101,6
Niacina	100	97,8	105,8
Nitrazepam	20	101,5	103,9
Nortriptilina	20	96,6	104,9
Olanzapina	20	99,5	102,2
Oxcarbazepina	200	97,3	100,5
Paroxetina	40	101,6	100,0
2-fenil-etil-malonamida (PEMA)	1000	100,1	100,9
Penicilina V	100	100,4	101,4
Ferfenazina	100	99,5	103,2
Fenobarbital	200	101,0	98,9
Fenitoína	200	100,0	100,8
Pregabalina	200	99,6	98,4
Primidona	100	98,7	102,5
Procainamida	100	100,6	101,9
Proclorperazina	40	99,4	90,3
Ranitidina	100	104,0	97,8
Rifampina	100	101,6	97,7
Risperidona	20	98,0	100,2
Sertralina	100	101,5	101,9
Espectinomicina	100	97,7	103,1
Stiripentol	100	102,3	101,6
Sulfametoxazol	400	99,2	99,2
Teofilina	200	98,7	97,9

Composto	Conc. testada (µg/mL)	Percentagem recuperação	
		3 µg/mL Lamotrigina	15 µg/mL Lamotrigina
Tioridazina	20	102,9	101,3
Tiagabina	200	100,9	97,8
Tobramicina	100	98,8	96,9
Topiramato	250	100,3	96,7
Ácido Valpróico	600	100,8	96,8
Vancomicina	250	96,5	95,0
Vigabatrina	150	97,8	101,0
Zonisamida	400	97,9	99,6

13 Referências

1. Prescribing Information for LAMICTAL® GlaxoSmithKline, September 2009, www.lamictal.com.
2. Patsalos, P. N. et al. 2008. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **49**:1239 – 1276.
3. Morris, R. G. et al. 1998. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: Retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol* **46**:547 – 551.
4. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* **25**:347 – 363.
5. Johannessen, S. I. and Tomson, T. 2006. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: When is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet* **45**:1061 – 1075.
6. Matsuo, F. 1999. Lamotrigine. *Epilepsia* **40**(Suppl 5):S30 – 36.
7. Hachad, H. et al. 2002. New antiepileptic drugs: Review on drug interactions. *Ther Drug Monit* **24**:91 – 103.
8. Patsalos, P. N. et al. 2002. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* **43**:365 – 385.
9. Besag, F. M. et al. 1998. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: Pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? *Epilepsia* **39**:183 – 187.

10. Eriksson, A. S. et al. 1996. Pharmacokinetic interactions between lamotrigine and other antiepileptic drugs in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* **37**:769 – 773.
11. May, T. W. et al. 1996. Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: The influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit* **18**:523 – 531.
12. Yau, M. K. et al. 1992. Effect of valproate on the pharmacokinetics of lamotrigine (Lamictal) at steady state. *Epilepsia* **33** (Suppl 3):82.
13. Besag, F. M. et al. 2000. Methsuximide lowers lamotrigine blood levels: A pharmacokinetic antiepileptic drug interaction. *Epilepsia* **41**:624 – 627.
14. Besag, F. M. et al. 1998. The role of blood level monitoring in assessing lamotrigine toxicity. *Epilepsia* **36**(S6):131.
15. Hirsch, L. J. et al. 2004. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology* **63**:1022 – 1026.
16. Rivas, N. et al. 2008. Population pharmacokinetics of lamotrigine with data from therapeutic drug monitoring in German and Spanish patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* **30**:483 – 489.
17. Bartoli, A. et al. 1997. The influence of dosage, age, and comedication on steady state plasma lamotrigine concentrations in epileptic children: A prospective study with preliminary assessment of correlations with clinical response. *Ther Drug Monit* **19**:252 – 260.
18. Perucca, E. 2006. Clinical pharmacokinetics of new generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet* **45**:351 – 363.
19. Petrenaite, V. et al. 2005. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res* **65**:185 – 188.
20. Tomson, T. et al. 2006. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology* **67**:1297 – 1299.
21. Pennel, P. B. et al. 2008. Lamotrigine in pregnancy. Clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* **70**: 2130 – 2136.
22. Ohman, I. et al. 2008. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* **49**:1075 – 1080.
23. Braga, A. J. and Chidley, K. 2007. Self-poisoning with lamotrigine and pregabalin. *Anaesthesia* **62**: 524 – 527.
24. Reimers, A. and Reinholt, G. 2007. Acute lamotrigine overdose in an adolescent. *Ther Drug Monit* **29**:669 – 670.

25. Bablok, W. et al. 1988. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. *J. Clin Chem Clin Biochem* **26**:783 – 790.
26. Beck, O. et al. 2006. Determination of Lamotrigine and its metabolites in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *Ther Drug Monit* **28**:603 – 607.
27. Saracino, M. A. et al. 2007. Rapid HPLC analysis of the antiepileptic lamotrigine and its metabolites in human plasma. *J. Sep. Sci.* **30**:2249 – 2255.
28. Pucci, V. et al. 2005. Analysis of lamotrigine and its metabolites in human plasma and urine by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Electrophoresis* **26**:935 – 942.

14 Marcas registadas

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

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



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Impresso nos EUA
Revisão em Fevereiro de 2017
1600-0179-00PT Rev 04