


ARK™ lamotriginanalys













Denna bipacksedel till ARK lamotriginanalys från ARK Diagnostics, Inc. måste läsas noggrant före användning. Följ anvisningarna i bipacksedeln. Vid avvikelser från anvisningarna i denna bipacksedel kan tillförlitligheten i analysresultaten inte garanteras.

Kundtjänst

 **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

 **EC REP**
 Emergo Europe
 Prinsessegracht 20
 2514 AP The Hague
 Nederländerna

Symbolförklaring

	Batchkod	 AAAA- MM-DD	Använd före/utgångsdatum
	Katalognummer		Tillverkare
	Behörig representant		CE-märkning
	In vitro-diagnostisk medicinteknisk produkt		Temperaturbegränsningar
	Se bruksanvisningen	 	Reagens 1/reagens 2
	Receptbelagd produkt		

1 Namn

ARKTM lamotriginanalys

2 Avsedd användning

ARK lamotriginanalys är en homogen enzymimmunanalys avsedd för kvantitativ bestämning av lamotrigin i humant serum eller plasma på automatiserade kliniska kemianalysatorer. Lamotriginkoncentrationer kan användas som ett hjälpmedel i vården av patienter som behandlas med lamotrigin.

3 Sammanfattning och förklaring av testet

Lamotrigin (LAMICTAL[®], 3,5-diamino-6-(2,3-diklorofenyl)-1,2,4-triazin) är ett antikonvulsivt medel som är godkänt för behandling av epilepsi och ofta förskrivs som enda behandling eller som en del i behandling med flera antiepileptika.¹

4 Princip

ARK lamotriginanalys är en homogen immunanalys baserad på konkurrens mellan läkemedel i provet och lamotrigin märkt med enzymet glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PDH) för bindning till antikroppsreagenset. Eftersom den senare binder antikroppen avtar enzymaktiviteten. I närvaro av läkemedlet från provet ökar enzymaktiviteten som är direkt proportionell mot läkemedelskoncentrationen. Det aktiva enzymet omvandlar koenzymet nikotinamidadeninukleotid (NAD) till NADH som mäts spektrofotometriskt som hastigheten i absorbansändring. Endogent serum G6PDH interfererar inte med resultatet eftersom koenzymet NAD bara fungerar med det bakteriella enzym som används i analysen.

5 Reagens

REF	Produktbeskrivning	Antal/volym
5023-0001-00	ARK lamotriginanalys Reagens R1 – antikropp/substrat Polyklonala kaninantikroppar mot lamotrigin, glukos-6-fosfat, nikotinamidadeninukleotid, bovint serumalbumin, konserveringsmedel och stabiliseringsmedel	1 x 28 mL
	Reagens R2 – enzym Lamotrigin märkt med bakteriellt G6PDH, buffert, bovint serumalbumin, konserveringsmedel och stabiliseringsmedel	1 x 14 mL

Hantering och förvaring av reagens

Reagensen till ARK lamotriginanalys levereras i vätskeform, är bruksklara och kan användas direkt från kylskåpet. När reagensen inte används ska de förvaras vid 2–8 °C i upprätt läge och med skruvkorkarna ordentligt åtdragna. Vid förvaring enligt anvisningarna är reagensen stabila fram till det utgångsdatum som anges på etiketten. Reagensen får inte frysas. Undvik långvarig exponering för temperaturer över 32 °C. **Felaktig förvaring av reagens kan påverka analysresultaten.**

6 Varningar och försiktighetsåtgärder

- För **in vitro-diagnostisk** användning. Receptbelagd.
- Reagens R1 och R2 tillhandahålls som ett matchat set och bör inte bytas ut mot reagens från andra lotnummer.

7 Provtagning och förberedelse för analys

- Serum eller plasma behövs. För enhetlighetens skull är det god praxis att använda samma provmatrix för individuella patienter. Steady state-dalprov (före dos) anses generellt ge mer konsekventa resultat vid övervakning av läkemedelsbehandling med lamotrigin. Tiden för blodprovstagning sedan den senaste dosen ska antecknas.
- Helblod kan inte användas. Följande antikoagulantia kan användas med denna analys:
 - natriumheparin
 - litiumheparin
 - kalium-EDTA.
- ANVÄND INTE GELBARRIÄRER. Bloduppsamlingen måste utföras med uppsamlingsrör som är kompatibla för användning med terapeutisk läkemedelsmonitorering (TDM).
- Framkalla inte skumning och undvik upprepad nedfrysning och upptining för att bevara provets integritet från tidpunkten för insamlingen fram till analystidpunkten.
- Fibrin, röda blodkroppar och andra partiklar kan orsaka felaktiga resultat. Säkerställ tillräcklig centrifugering.
- Renade prover kan förvaras i upp till en vecka vid 2 till 8 °C. Om det dröjer längre än en vecka innan proverna analyseras ska de förvaras frysta (≤ -10 °C) i upp till fyra veckor före analys (acceptanskriterium ± 10 %). Tänk på att begränsa antalet cykler med nedfrysning/upptining. Prover har visats klara 3 nedfrysnings-/upptiningscykler vid förvaring vid -20 °C.
- **Hantera alla patientprover som om de vore potentiellt smittsamma.**

8 Förfarande

Medföljande material

ARK lamotriginanalys – **REF** 5023-0001-00

Material som behövs – Levereras separat

ARK lamotriginkalibrator – **REF** 5023-0002-00

Kvalitetskontroller – ARK lamotriginkontroll – **REF** 5023-0003-00

Instrument

Reagens R1 och R2 kan behöva överföras till analysatorspecifika reagensbehållare före användning. Undvik korskontaminering av R1 och R2.

Analyssekvens

Anvisningar för att köra eller kalibrera analysen finns i den instrumentspecifika användarmanualen.

Kalibrering

Utför en fullständig kalibrering (6 punkter) med ARK lamotriginkalibratorerna A, B, C, D, E och F, med testkalibratorerna i duplikat. För varje ny reagenskitlot måste kalibreringen göras om. Verifiera kalibreringskurvan med minst två nivåer av kvalitetskontroller enligt laboratoriets fastställda kvalitetssäkringsplan. CAL A är kalibreringsblank.

När ska ny kalibrering göras

- när en ny reagenslot börjar användas
- när detta indikeras av kvalitetskontrollresultaten
- när detta krävs enligt standardmässiga laboratorieprotokoll.

Kvalitetskontroll (QC)

Varje laboratorium bör fastställa egna QC-rutiner för ARK lamotriginanalys. Alla kvalitetskontrollkrav och tester ska utföras i enlighet med lokala eller nationella regelverk eller krav för ackreditering.

Enligt god laboratoriesed bör åtminstone två nivåer (nedre och övre nivå för medicinska beslut) av kvalitetskontroller testas varje dag som patientprover analyseras och varje gång en kalibrering utförs. Följ kontrollvärdena för att kunna upptäcka eventuella trender eller förskjutningar. Om du detekterar trender eller förskjutningar, eller om utbytet av kontrollen inte ligger inom det angivna intervallet, ska du se över alla driftparametrar enligt kvalitetsrutinerna för kliniska laboratorier. Kontakta Customer Service för ytterligare hjälp.

Protokoll för manuell spädning

För att fastställa läkemedelsnivåerna i prover som överstiger den övre kvantifieringsgränsen ska dessa prover spädas manuellt med nollkalibrator (CAL A). Multiplicera det analyserade resultatet med spädningsfaktorn. En fyrfaldig spädningsfaktor rekommenderas.

$$\text{Manuell spädningsfaktor} = \frac{(\text{provvoly m} + \text{volym för CAL A})}{\text{provvoly m}}$$

9 Resultat

Rapportera resultat i enheten µg/mL eller µmol/L. Om du vill konvertera resultat från µg/mL lamotrigin till µmol/L lamotrigin multiplicerar du µg/mL med 3,90. Lamotriginvärdet från analysen ska användas tillsammans med övrig klinisk information. Information om felkoder för resultat finns i den instrumentspecifika användarmanualen.

10 Begränsningar i metoden

Analysen är endast utformad för att användas med serum eller plasma. Se avsnittet **Provtagning och förberedelse för analys**. Det är vanligen god praxis att konsekvent använda samma metod (och matrix) för individuell patientvård på grund av risken för variabilitet mellan metoder. Se avsnittet **Förväntade värden** nedan.

11 Förväntade värden

Det referensintervall för läkemedelskoncentrationer som anges ska endast indikera en nedre gräns under vilken ett behandlingssvar är relativt osannolikt och en övre gräns över vilken toxicitet är relativt sannolikt inom de patientpopulationer som har studerats. Som regel ska läkare som använder sig av dessa referensintervall vara medvetna om att patienter, på grund av individuell variation, kan ha terapeutisk nytta av läkemedelskoncentrationer i serum som ligger utanför dessa intervall och kan drabbas av toxicitet vid nivåer som ligger under referensintervallets nedre gräns. Provtagningstiden ska standardiseras så att dalkoncentrationer i serum mäts strax före nästa dos, helst på morgonen.

Det finns inget väletablerat terapeutiskt intervall för lamotrigin. I vissa rapporter inom litteraturen föreslås ett målintervall för steady state-koncentrationer på 3 till 15 µg/mL.²⁻⁵ Det finns dock inget tydligt samband mellan lamotriginkoncentrationer i serum och kliniskt svar.²⁻⁵ På grund av individuella variationer mellan patienter och andra läkemedel som ges samtidigt har en betydande överlappning i lamotriginkoncentrationerna observerats, dels mellan de som svarar och inte svarar på serum och dels

mellan serumnivåer som förknippas med anfallskontroll och biverkningar.¹⁻¹⁴ I en studie rapporterades en högsta genomsnittlig serumnivå (dalvärde) på 8,8 µg/mL. Färre än 15 % av patienterna rapporterade någon biverkning vid serumkoncentrationer under 10 µg/mL.¹⁵ Lindriga till måttliga biverkningar förknippas oftare med patienter med lamotriginkoncentrationer över 15 µg/mL.^{2,5,14}

Samtidig administrering av andra läkemedel påverkar clearance av lamotrigin på så sätt att enzyminducerande medel ökar clearance och valproinsyra minskar clearance.¹⁶ Clearance av lamotrigin är högre hos barn än hos vuxna^{17,18} och måttligt reducerad hos äldre personer.¹⁸ Clearance kan öka vid graviditet,¹⁹⁻²² men en sådan ökning dämpas hos kvinnor som samtidigt behandlas med valproinsyra.²⁰ Akuta överdoser som förknippas med serumnivåer över 40 µg/mL (156 µmol/L) har rapporterats.^{23,24}

Lamotriginkoncentrationer ska inte vara den enda metoden för att hantera läkemedelsanvändning. Analysen ska användas i kombination med information från kliniska utvärderingar och andra diagnostiska metoder. Patienter ska övervakas noga under behandlingsinsättning och dosjusteringar. Lamotrigin kan behöva mätas flera gånger.

12 Specifika resultatkaraktäristika

Följande resultatkaraktäristika erhöles med Roche/Hitachi 917-systemet. Varje laboratorium ansvarar för att verifiera resultaten med hjälp av instrumentparametrar som fastställts för laboratoriets analysator.

Sensitivitet

Kvantifieringsgräns (LOQ)

LOQ för ARK lamotriginanalys fastställdes i enlighet med CLSI EP17-A och definieras som den lägsta koncentrationen vid vilken precisionen och utbytet mellan analyser är godtagbara ($\leq 20\%$ CV med $\pm 15\%$ utbyte). LOQ fastställdes till 0,85 µg/mL och kan bero på den analysatorspecifika prestandan.

Analysintervall

Intervall för analysen är 0,85 till 40,00 µg/mL. Rapportera resultat under detta intervall som $< 0,85$ µg/mL eller under den analysatorspecifika nedre LOQ som har fastställts på laboratoriet. Rapportera resultat över detta intervall som $> 40,00$ µg/mL eller över den analysatorspecifika övre LOQ som har fastställts på laboratoriet.

Utbyte

Kontroll av noggrannheten (analytiskt utbyte) utfördes genom tillsats av koncentrerat lamotrigin i humant serum som var negativt för lamotrigin. En konzentratlösning med lamotrigin tillsattes volumetriskt till humant serum som var negativt för lamotrigin motsvarande läkemedelskoncentrationer över hela analysintervallet. Sex replikat av varje prov analyserades på en automatiserad analysator för klinisk kemi. Resultaten medelvärdesbildades och jämfördes med målkoncentrationen och det beräknade, procentuella utbytet. Resultaten visas nedan.

$$\% \text{ utbyte} = 100 \times \frac{\text{genomsnittlig resulterande koncentration}}{\text{teoretisk koncentration}}$$

Teoretisk koncentration (µg/mL)	Genomsnittlig resulterande koncentration (µg/mL)	Procentuellt utbyte
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

Genomsnittligt procentuellt utbyte: 99,2

Linjäritet

Linjäritetsstudier utfördes enligt CLSI/NCCLS-protokoll EP6-A. Ett serumprov med 48,00 µg/mL bereddes och spädningar gjordes proportionellt med humant serum som var negativt för lamotrigin. Lamotriginkoncentrationen varierade mellan 1,00 och 48,00 µg/mL. Linjäriteten vid specifika spädningar ansågs godtagbar om den procentuella skillnaden var $\pm 10\%$ mellan de predikterade 1:a och 2:a ordningens regressionsvärden. Resultaten visas nedan.

Uppskattat värde (µg/mL)	Resultat (µg/mL)	1:a ordningens predikterade resultat	2:a ordningens predikterade resultat	Procentuell skillnad
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

*Koncentrationen överskrider rapporteringsintervallet.

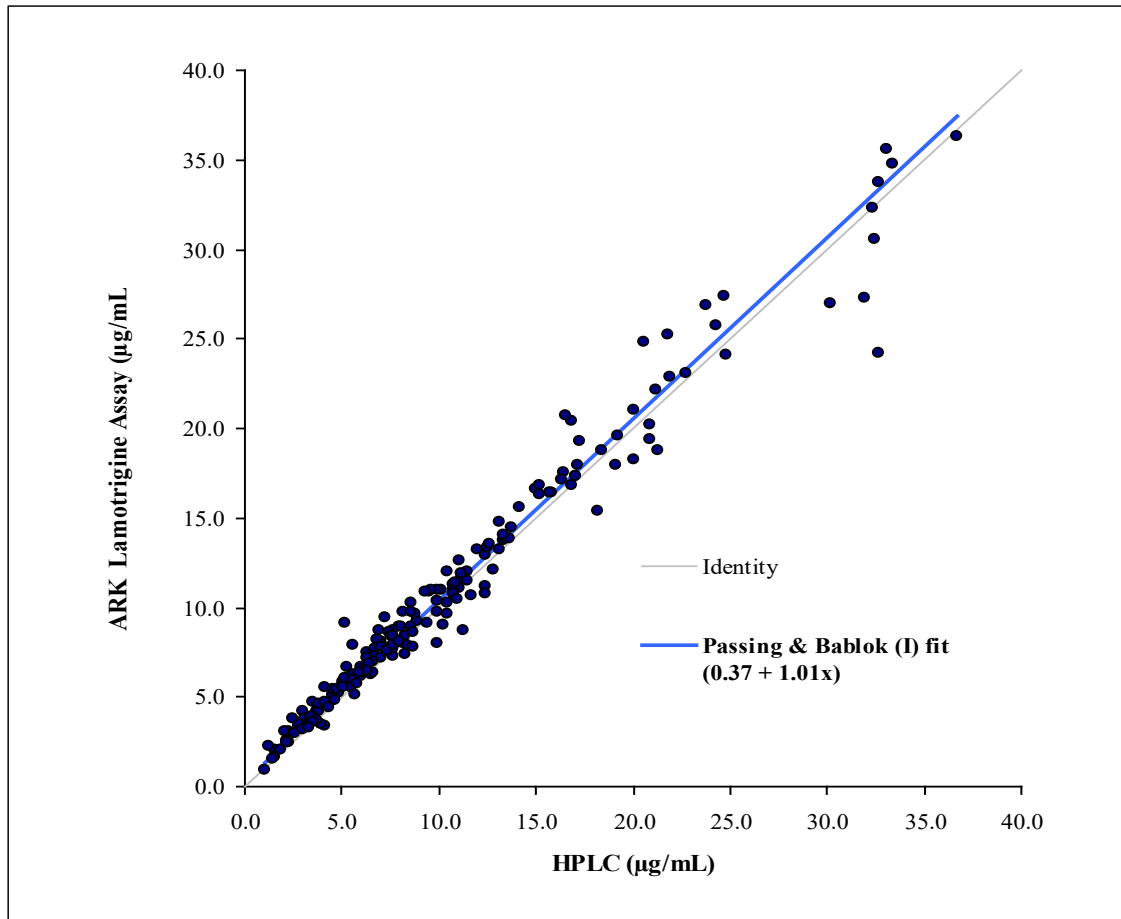
Metodjämförelse

Korrelationsstudier utfördes med hjälp av CLSI/NCCLS-protokoll EP9-A2. Resultat från ARK lamotriginanalys jämfördes med resultat från högupplösande vätskekromatografi (HPLC, studie 1) och en turbidimetrisk immunanalys (studie 2).

Studie 1

Lamotriginkoncentrationerna som uppmättes med HPLC varierade mellan 1,00 och 36,70 µg/mL. Värdena med ARK lamotriginanalys varierade mellan 0,97 och 36,32 µg/mL. Resultaten från studiens Passing-Bablok-regressionsanalys²⁵ visas nedan (med 95 % konfidensgränsvärden).

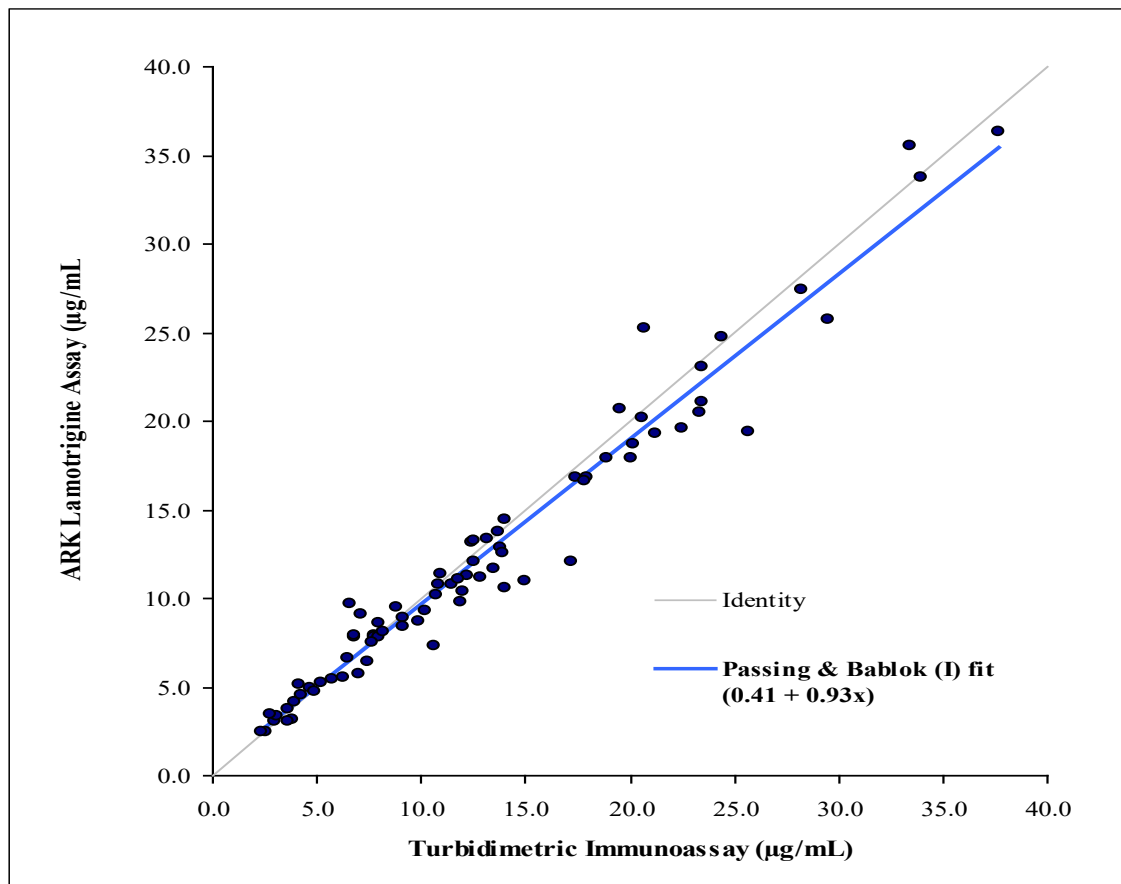
Lutning	1,01	(0,99 till 1,03)
y-skärningspunkt	0,37	(0,22 till 0,55)
Korrelationskoefficient (r^2)	0,97	(0,96 till 0,98)
Antal prover	193	



Studie 2

Lamotriginkoncentrationerna som uppmättes med den turbidimetriska immunanalysen varierade mellan 2,28 och 37,70 µg/mL. Värdena med ARK lamotriginanalys varierade mellan 2,51 och 36,32 µg/mL. Resultaten från studiens Passing-Bablok-regressionsanalys²⁵ visas nedan (med 95 % konfidensgränsvärden).

Lutning	0,93	(0,89 till 0,97)
y-skärningspunkt	0,41	(0,07 till 0,74)
Korrelationskoefficient (r^2)	0,96	(0,94 till 0,97)
Antal prover	77	



Precision

Precisionen bestämdes enligt beskrivningen i CLSI/NCCLS-protokoll EP5-A2. I studien användes kontroller i tre nivåer och tre poolade humana serumprover innehållande lamotrigin. Varje nivå analyserades i kvadruplikat två gånger om dagen i 20 dagar. Var och en av de dagliga körningarna gjordes med minst två timmars mellanrum. SD och procentuell CV inom körning, mellan dagar och totalt beräknades. Resultaten visas nedan. Acceptanskriterier: $\leq 10\%$ totalt CV.

Prov	N	Medel ($\mu\text{g/mL}$)	Inom körning		Mellan dagar		Totalt	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
ARK lamotriginkontroll								
LÅG	160	2,08	0,07	3,4	0,05	2,5	0,08	4,1
MEDEL	160	11,70	0,42	3,6	0,28	2,4	0,49	4,2
HÖG	160	24,23	0,99	4,1	1,06	4,4	1,47	6,1
Kalibrator- /kontrollmatrix	40	38,04	2,05	5,4	0,95	2,5	2,27	6,0
Humant serum								
LÅG	160	2,41	0,08	3,5	0,09	3,7	0,12	5,2
MEDEL	160	10,75	0,41	3,8	0,42	3,9	0,59	5,5
HÖG	160	25,84	1,33	5,2	1,12	4,3	1,88	7,3
Poolat humant serum	40	38,24	2,78	7,3	0,61	1,6	3,38	8,8

Interfererande substanser

Interferensstudier utfördes med CLSI/NCCLS-protokoll EP7-A2 som en riktlinje. Kliniskt höga koncentrationer av följande potentiellt interfererande substanser i serum med kända halter av lamotrigin (omkring 3 och 15 µg/mL) utvärderades. Varje prov analyserades med ARK lamotriginanalysen tillsammans med en serumkontroll av lamotrigin. Mätning av lamotrigin gav ≤ 10 % fel vid förekomst av interfererande substanser vid de testade nivåerna.

Interfererande substans	Interferent-koncentration	Procentuellt utbyte	
		3 µg/mL lamotrigin	15 µg/mL lamotrigin
Albumin	12 g/dL	101,5	103,4
Bilirubin, konjugerat	70 mg/dL	93,6	102,6
Bilirubin, okonjugerat	70 mg/dL	97,1	105,0
Kolesterol	623 mg/dL	98,9	103,8
Gammaglobulin	12 g/dL	106,8	104,4
Hemoglobin	1 000 mg/dL	98,2	97,0
Intralipid®	1 000 mg/dL	94,5	94,3
Reumafaktor	1 100 IU/mL	107,3	108,9
Triglycerider	618 mg/dL	101,7	104,0
Urinsyra	30 mg/dL	101,0	99,6

Specificitet

Lamotrigins huvudsakliga metabolit, läkemedel som rutinmässigt kan ges samtidigt med lamotrigin och andra antiepileptika testades för att fastställa om dessa substanser påverkar kvantifieringen av lamotriginkoncentrationen med ARK lamotriginanalysen. Höga nivåer av dessa substanser tillsattes i serumpooler som innehöll låga (3 µg/mL) och höga (15 µg/mL) behandlingsnivåer av lamotrigin. Proverna analyserades och lamotriginkoncentrationerna i proverna med interferent jämfördes med serumkontrollen.

Metaboliter

Lamotrigin metaboliseras främst av UDP-glukuryltransferas och bildar en farmakologiskt inaktiv metabolit, 2-N-glukuronid.²⁶⁻²⁸ Lamotrigin-2-N-metyl har påvisats i human plasma genom HPLC och kapillärelektrofores.^{27,28} Andra mindre metaboliter som lamotrigin-2-N-oxid och lamotrigin-5-N-glukuronid har föreslagits.²⁶ Metaboliterna lamotrigin-2-N-glukuronid, lamotrigin-2-N-metyl och lamotrigin-2-N-oxid har testats med avseende på korsreaktivitet. Metaboliterna tillsattes i två separata prov som vardera innehöll låga och höga lamotriginkoncentrationer på 3 respektive 15 µg/mL.

Metabolit*	Metabolitkoncentration (µg/mL)	Procentuell korsreaktivitet	
		Lamotrigin (3 µg/mL)	Lamotrigin (15 µg/mL)
Lamotrigin-2-N-glukuronid	50,0	2,41	1,86
	25,0	2,57	1,09
	12,5	2,91	1,92
	9,0	2,15	1,57
Lamotrigin-2-N-metyl	400,0	0,04	0,21
	200,0	0,07	0,02
	80,0	0,10	0,24
Lamotrigin-2-N-oxid	80,0	3,69	3,63
	40,0	3,94	3,64
	20,0	3,72	3,14
	10,0	3,88	1,30

* Litteraturen tyder på att det finns få belegg för förekomsten av mindre metaboliter i human plasma.²⁵

Läkemedel som korsreagerar

Korsreaktivitet för trimetoprim hos antikroppen testades vid följande koncentration. En hög koncentration tillsattes i normalt humant serum med kända nivåer av lamotrigin (cirka 3 respektive 15 µg/mL) och analyserades tillsammans med en serumkontroll med lamotrigin. Resultaten visas nedan.

Trimetoprim (µg/mL)	Procentuell korsreaktivitet		Procentuellt utbyte	
	Lamotrigin (3 µg/mL)	Lamotrigin (15 µg/mL)	Lamotrigin (3 µg/mL)	Lamotrigin (15 µg/mL)
40,0	4,4	3,0	156,0	108,0

Om trimetoprim också administreras till patienten ska resultaten av ARK lamotriginanalysen tolkas med försiktighet.

Läkemedelsinterferens

Lamotriginselektiva antikroppar korsreagerade inte med de flesta testade antiepileptika och övriga läkemedel som gavs samtidigt. På grund av den strukturella likheten med lamotrigin kan höga nivåer av trimetoprim interferera. En hög koncentration av varje substans tillsattes i normalt humant serum med kända nivåer av lamotrigin (cirka 3 respektive 15 µg/mL) och analyserades tillsammans med en serumkontroll med lamotrigin. Mätning av lamotrigin gav ≤ 10 % fel vid förekomst av läkemedelssubstanser vid de testade nivåerna.

Substans	Testad konc. (µg/mL)	Procentuellt utbyte	
		3 µg/mL lamotrigin	15 µg/mL lamotrigin
Paracetamol	200	103,7	99,1
Acetazolamid	100	101,2	99,2
Acetylsalicylsyra	1 000	100,8	100,7
Amikacin	100	95,7	97,0
Amitriptylin	20	99,0	97,9
Amoxapin	40	104,7	101,2
Amfotericin B	100	94,0	91,6
Ampicillin	100	97,7	94,1
Askorbinsyra	100	98,5	94,4
Baklofen	100	95,8	90,9
Bupropion	40	98,8	106,2

Substans	Testad konc. (µg/mL)	Procentuellt utbyte	
		3 µg/mL lamotrigin	15 µg/mL lamotrigin
Koffein	100	101,3	103,2
Karbamazepin	120	104,3	103,2
Karbamazepin-10, 11-epoxid	120	101,7	99,0
10-hydroxykarbamazepin	100	96,2	94,3
Kloramfenikol	250	103,7	98,4
Klorpromazin	20	97,2	95,0
Citalopram	20	98,0	97,5
Klobazam	100	103,4	105,6
Klonazepam	20	97,6	96,4
Cyklosporin A	40	101,7	99,4
Diazepam	20	101,1	97,7
Digoxin	80	103,4	97,6
Doxepin	20	101,6	103,1
Erytromycin	200	103,6	103,9
Etanol	4 000	94,0	98,2
Etotoin	100	101,3	101,9
Etosuximid	250	101,0	96,4
Felbamat	250	103,0	101,4
Fluoxetin	20	102,2	97,0
Furosemid	100	99,8	97,1
Gabapentin	200	103,8	98,1
Gentamicin	100	99,8	98,6
Haloperidol	20	104,1	100,3
Heparin	200 U/mL	99,0	100,5
Ibuprofen	500	101,6	96,2
Imipramin	20	99,6	97,7
Kanamycin B	200	98,5	100,5
Levetiracetam	400	103,6	101,9
Lidokain	100	101,6	101,8
Linkomycin	1000	106,0	99,7

Substans	Testad konc. (µg/mL)	Procentuellt utbyte	
		3 µg/mL lamotrigin	15 µg/mL lamotrigin
Mefenytain	100	95,7	103,9
Mesoridazin	40	97,6	101,7
Meticillin	250	95,2	99,4
Naproxen	600	97,3	104,8
Neomycin	1000	100,8	101,6
Niacin	100	97,8	105,8
Nitrazepam	20	101,5	103,9
Nortriptylin	20	96,6	104,9
Olanzapin	20	99,5	102,2
Oxkarbazepin	200	97,3	100,5
Paroxetin	40	101,6	100,0
2-fenyletyl-malonamid (PEMA)	1 000	100,1	100,9
Penicillin V	100	100,4	101,4
Perfenazin	100	99,5	103,2
Fenobarbital	200	101,0	98,9
Fenytoin	200	100,0	100,8
Pregabalin	200	99,6	98,4
Primidon	100	98,7	102,5
Prokainamid	100	100,6	101,9
Proklorperazin	40	99,4	90,3
Ranitidin	100	104,0	97,8
Rifampin	100	101,6	97,7
Risperidon	20	98,0	100,2
Sertralin	100	101,5	101,9
Spektinomycin	100	97,7	103,1
Stiripentol	100	102,3	101,6
Sulfametoxazol	400	99,2	99,2
Teofyllin	200	98,7	97,9
Tioridazin	20	102,9	101,3
Tiagabin	200	100,9	97,8
Tobramycin	100	98,8	96,9

Substans	Testad konc. (µg/mL)	Procentuellt utbyte	
		3 µg/mL lamotrigin	15 µg/mL lamotrigin
Topiramát	250	100,3	96,7
Valproínsyra	600	100,8	96,8
Vankomycin	250	96,5	95,0
Vigabátrin	150	97,8	101,0
Zonisamid	400	97,9	99,6

13 Referenser

1. Förskrivningsinformation för 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 Varumärken

ARKTM är ett varumärke som tillhör **ARK** Diagnostics, Inc.
Andra märkes- eller produktnamn är varumärken som tillhör respektive ägare.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Reviderad i februari 2017
1600-0179-00 utgåva 04