

QMS[®] ZONISAMIDE

Immunoassay

Lire attentivement la présente notice du Quantitative Microsphere System (QMS) avant l'utilisation. Suivre rigoureusement les instructions de la notice. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie en cas de non respect des instructions de cette notice.

Service clientèle

États-Unis : 1-800-232-3342

International : 1-510-979-5000

Fax : 1-510-979-5002

Explication des symboles

IVD	Dispositif médical de diagnostic in vitro		Attention : Consulter les documents d'accompagnement
LOT	Numéro de lot		Consulter le mode d'emploi
R1	Réactif 1		Limite de température
R2	Réactif 2		Date de péremption
REF	Référence		Mandataire dans la Communauté européenne
INGRED	Ingrédients		Fabricant
CONC	Concentration		
CONTENTS	Contenu du coffret		



Microgenics GmbH
Spitalhofstrasse 94
D-94032 Passau
Tél. : +49 (0) 851 886 89 0
Fax : +49 (0) 851 886 89 10

RÉACTIFS ZONISAMIDE

REF 0373571

© 2008 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.

NOM

QMS Zonisamide (**ZNS**)

APPLICATION

Le dosage QMS Zonisamide est destiné à la détermination quantitative du zonisamide dans du sérum ou du plasma humain sur des analyseurs de chimie clinique automatiques.

Les concentrations de zonisamide peuvent être utiles dans le cadre de la prise en charge des patients traités au zonisamide.

RÉSUMÉ ET DESCRIPTION DU TEST

Le zonisamide (1,2-benzisoxazole-3-méthanesulfonamide) est un antiépileptique autorisé comme traitement complémentaire pour les crises partielles chez les patients épileptiques âgés de plus de 16 ans.¹⁻⁴ L'efficacité du zonisamide a été établie pour le traitement de nombreux patients réfractaires au traitement avec d'autres antiépileptiques.^{2,3}

PRINCIPES DU DOSAGE

Le dosage QMS Zonisamide est un dosage immunologique turbidimétrique homogène amélioré par des particules. Le dosage est basé sur une compétition entre le médicament présent dans l'échantillon et le médicament qui recouvre des microparticules, pour des sites de liaison anticorps du réactif anticorps zonisamide. Le réactif à microparticules revêtues de zonisamide est rapidement agglutiné en présence du réactif anticorps anti-zonisamide et en l'absence de médicament concurrent dans l'échantillon. La mesure photométrique de la vitesse de changement de l'absorbance est directement proportionnelle à la vitesse d'agglutination des particules. Quand on ajoute un échantillon contenant

du zonisamide, la réaction d'agglutination est partiellement inhibée, ce qui ralentit la vitesse de changement de l'absorbance. On peut obtenir une courbe classique d'inhibition de l'agglutination en fonction de la concentration, avec une vitesse maximale d'agglutination associée à la plus faible concentration de zonisamide, et la plus petite vitesse d'agglutination associée à la plus forte concentration de zonisamide.

RÉACTIFS

Coffret de réactif

QMS Zonisamide, **REF** 0373571, est un coffret de deux réactifs, fournis sous forme liquide prête à l'emploi :

R1 Réactif 1 2 × 22 mL

R2 Réactif 2 2 × 8 mL

Ingrédients réactifs

	<u>Ingrédient</u>	<u>Concentration</u>
R1	Anticorps polyclonal anti-zonisamide (de lapin)	< 5,0 %
	Azide de sodium	< 0,10 %
R2	Microparticules revêtues de zonisamide	< 0,5 %
	Azide de sodium	< 0,10 %

MANIPULATION ET STOCKAGE DES RÉACTIFS

- **R1** et **R2** prêts à l'emploi
- Avant leur utilisation, retourner plusieurs fois les flacons, en évitant la formation de bulles.
- Éliminer les bulles potentiellement présentes dans la cartouche de réactif avec une tige d'applicateur neuve. Une autre solution est de laisser le réactif reposer à la température de stockage appropriée pour que les bulles se dissipent. Pour réduire la perte de volume, ne pas utiliser une pipette de transfert pour éliminer les bulles.
- Lorsque la cartouche de réactif **R1** ou **R2** est épuisée, remplacer les deux cartouches et vérifier la calibration avec au moins deux niveaux de contrôle, conformément aux exigences de contrôle qualité établies du laboratoire. Si les résultats du contrôle se situent hors des limites acceptables, il peut être nécessaire de refaire la calibration.



ATTENTION : La présence de bulles dans le réactif peut empêcher la détection correcte du niveau de réactif dans la cartouche, entraînant une aspiration insuffisante du réactif risquant de fausser les résultats.



Les réactifs non ouverts restent stables jusqu'à leur date de péremption s'ils sont conservés entre 2 °C et 8 °C.

Ne pas congeler les réactifs ni les exposer à des températures supérieures à 32 °C.

AVERTISSEMENTS ET MISES EN GARDE

Mises en garde destinées aux utilisateurs

- **Pour usage diagnostique in vitro.**

- Ne pas mélanger des produits provenant de numéros de lot de coffret différents.



ATTENTION : Ce produit contient des composants d'origine humaine et/ou potentiellement infectieux. Les composants provenant de sang humain ont été testés et trouvés non réactifs pour l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs), les anticorps anti-VIH-1 et 2 et anti-VHC. Aucune méthode de test connue ne peut offrir une assurance complète que des produits d'origine humaine ou contenant des micro-organismes inactivés ne transmettront pas d'infection. Il est donc recommandé que tous les produits d'origine humaine soient considérés comme étant potentiellement infectieux, et manipulés conformément aux pratiques de biosécurité appropriées.

PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS

- Le dosage QMS Zonisamide est compatible avec les tubes de prélèvement d'échantillon suivants:

	Verre	Plastique
Sérum	<ul style="list-style-type: none"> • Tube sec • Tube séparateur de sérum avec activateurs de coagulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Non testé
Plasma	<ul style="list-style-type: none"> • Héparinate de lithium • Héparinate de sodium • EDTA 	<ul style="list-style-type: none"> • EDTA

D'autres tubes de prélèvement d'échantillon n'ont pas été validés pour une utilisation avec le dosage QMS Zonisamide. Suivre les instructions de traitement du fabricant pour les tubes de prélèvement de sérum ou de plasma

- Une centrifugation inadéquate de l'échantillon peut entraîner un résultat erroné.
- Vérifier que les échantillons sont exempts de fibrine, de globules rouges et d'autres matières particulaires.
- Séparer le plasma ou le sérum des cellules, du caillot ou du gel le plus tôt possible après le prélèvement. Certains tubes avec gel séparateur peuvent ne pas convenir pour les dosages de monitoring médicamenteux ; consulter les informations fournies par le fabricant du tube.⁵
- Les échantillons séparés des cellules, du caillot ou du gel peuvent être conservés jusqu'à une semaine entre 2 °C et 8 °C. Si le dosage est différé de plus d'une semaine, conserver les échantillons congelés (≤ -10 °C) jusqu'au moment du dosage. Après quatre semaines de congélation, on n'a pas constaté de différences de résultats par rapport à des échantillons frais. Veiller à limiter le nombre de cycles de congélation-décongélation.

- Il est recommandé de prélever les échantillons destinés au dosage QMS Zonisamide juste avant une prise du médicament (concentration minimum). La concentration minimum est la meilleure indication du taux thérapeutique de zonisamide.^{6,7}

PROCÉDURE

Matériel fourni

- Réactifs QMS Zonisamide, **REF** 0373571

Matériel requis mais non fourni

- Calibrateurs QMS Zonisamide, **REF** 0373381
CAL A-F : A (1 × 2,5 mL) ; B-F (1 × 1,0 mL chacun)
- Contrôles QMS Zonisamide, **REF** 0373373
Niveau 1-3 : 1 × 2,5 mL chacun

Procédure du dosage

Se reporter au manuel d'utilisation spécifique de l'instrument pour une description détaillée des procédures de dosage et de calibration.

Méthodes de dilution de l'échantillon

Utiliser le QMS Zonisamide CAL A (0,0 µg/mL) pour diluer manuellement les échantillons dont la concentration est en dehors de la plage d'efficacité du dosage.

Protocole de dilution manuelle

Il est possible d'effectuer une dilution manuelle d'échantillons de patients dont la concentration de zonisamide est rapportée comme supérieure à 50,0 µg/mL, en préparant une dilution de l'échantillon avec le calibrateur A QMS Zonisamide (0,0 µg/mL) avant de pipeter l'échantillon dans le godet

à réaction. La dilution doit être réalisée de manière à ce que les résultats du dosage des échantillons dilués donnent des valeurs supérieures à la sensibilité de dosage de 3,0 µg/mL. Multiplier la concentration rapportée par le facteur de dilution manuelle pour obtenir la concentration finale de l'échantillon.

$$\text{Concentration finale de l'échantillon} = \text{concentration rapportée} \times \text{facteur de dilution manuelle}$$

$$\text{Facteur de dilution manuelle} = \frac{\text{(volume de l'échantillon + volume de calibrateur A)}}{\text{volume d'échantillon}}$$

CALIBRATION

Le dosage QMS Zonisamide doit être calibré par une procédure de calibration complète (à 6 points). Pour effectuer une calibration complète, tester les calibrateurs QMS Zonisamide A, B, C, D, E et F en double.

Il est nécessaire d'effectuer une calibration avec chaque nouveau numéro de lot. Vérifier la courbe de calibration avec au moins deux niveaux de contrôle conformément aux exigences de contrôle qualité établies du laboratoire. Si les résultats du contrôle se situent hors des limites acceptables, il peut être nécessaire de refaire la calibration.

Remarque : Zonisamide CAL A est le blanc de calibration pour ce dosage.

CONTRÔLE QUALITÉ

Selon les besoins, consulter le protocole standard et/ou le plan d'assurance qualité du laboratoire pour des exigences supplémentaires de contrôle qualité et les mesures correctives potentielles à prendre. Toutes les exigences de contrôle qualité doivent être appliquées conformément aux règlements locaux, régionaux et nationaux ou aux conditions d'agrément.

Les exigences de contrôle recommandées pour le dosage QMS Zonisamide sont les suivantes :

- Analyser au moins deux niveaux de contrôle couvrant l'ensemble de la plage de décision médicale avant chaque série de dosages.
- Si un contrôle plus fréquent est requis, suivre les procédures de contrôle qualité établies pour le laboratoire.
- Si les résultats de contrôle qualité se situent hors de la plage acceptable définie par le laboratoire, les résultats des patients peuvent être suspects et il convient de prendre des mesures correctives.

RÉSULTATS

Le résultat rapporté du dosage QMS Zonisamide peut être exprimé en $\mu\text{g/mL}$ ou en $\mu\text{mol/L}$. Multiplier par 4,71 les résultats exprimés en μg de zonisamide/mL pour les convertir en μmol de zonisamide/L.⁴

Comme pour toute mesure d'analyte, la concentration de zonisamide doit être utilisée en association avec les informations provenant des évaluations cliniques et d'autres procédures diagnostiques.

Codes d'erreur de résultat

Certains résultats peuvent contenir des codes d'erreur de résultat.

Consulter le manuel d'utilisation spécifique de l'instrument pour une description de ces codes d'erreur.

LIMITES DE LA MÉTHODE

Au sein de la population générale, la fréquence de la survenue des anticorps hétérophiles interférants est faible. Ces anticorps peuvent provoquer l'autoagglutination du réactif microparticules, entraînant ainsi des résultats erronément faibles non détectés.

À des fins diagnostiques, le résultat d'un test doit toujours être évalué à la lumière des antécédents médicaux d'un patient, des examens cliniques et d'autres observations.

Consulter les sections PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS et CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES SPÉCIFIQUES de cette notice.

VALEURS ATTENDUES

Sérum/Plasma

La plage thérapeutique du zonisamide n'a pas été bien établie. La demi-vie d'élimination du zonisamide est de 63 heures. Quand la posologie est devenue stable, on obtient une concentration à l'équilibre en 14 jours.¹ Les concentrations à l'équilibre rapportées sont comprises entre 20 et 30 µg/mL.⁸⁻¹² Certaines études ont rapporté des concentrations à l'équilibre chez les patients dont les crises sont contrôlées, comprises entre 10 et 20 µg/mL³ et entre 10 et 30 µg/mL.¹³ On a également rapporté des plages thérapeutiques comprises entre 7 et 40 µg/mL^{8,14,15} et entre 17 et 50 µg/mL.¹⁶

Il n'existe pas de relation claire entre les concentrations sériques de zonisamide et la réponse clinique.¹⁻⁴ En raison de différences individuelles entre les patients, on a observé un chevauchement

considérable des concentrations de zonisamide entre les répondeurs et les non répondeurs sériques, ainsi qu'entre les taux sériques associés au contrôle des crises d'épilepsie et ceux associés aux effets indésirables.^{8,9,12,17,18} Les effets indésirables légers à modérés sont le plus fréquemment associés aux patients présentant des concentrations de zonisamide supérieures à 30 µg/mL.^{3,9,10,17}

Les concentrations de zonisamide ne doivent pas être utilisées comme seul moyen de monitoring médicamenteux. Il est essentiel que le clinicien surveille attentivement le patient en début de traitement et lors des ajustements de posologie. Il peut être nécessaire d'obtenir plusieurs échantillons pour déterminer une variation attendue des concentrations optimales (à l'équilibre) pour certains patients.

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES SPÉCIFIQUES

Des résultats de performances représentatifs obtenus sur un analyseur de chimie clinique automatique commercialisé utilisant une analyse quantitative turbidimétrique sont présentés ci-dessous.

Sensibilité

Limite de quantification (LOQ)

La limite de quantification du dosage QMS zonisamide est définie comme étant la plus basse concentration à laquelle on observe une précision et une détection inter-dosages acceptables (souvent considérées comme un CV ≤ 20 % avec une détection de ± 15 %). Un échantillon de sérum enrichi avec du zonisamide a été dilué et dosé par réplicats de dix. Les concentrations théoriques suivantes de zonisamide ont été analysées :

Les résultats sont résumés ci-dessous.

Cible testée (µg/mL)	1,0	2,0	3,0	4,0
MOY.	1,01	2,00	3,20	4,25
n	60	60	59	60
Écart-type	0,22	0,42	0,54	0,37
CV (pourcentage)	22	21	17	9
Pourcentage de détection	101	100	107	106

La limite de quantification déterminée est de 3,0 µg/mL.

Plage du dosage

La plage du dosage va de 3,0 à 50,0 µg/mL. Les résultats inférieurs à cette plage doivent être rapportés comme < 3,0 µg/mL.

Exactitude et linéarité

L'exactitude et la linéarité ont été déterminées par dilution en utilisant les indications de la directive EP6-A approuvée par le National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).¹⁹ Un pool de sérums d'une concentration approximative de 80,0 µg/mL de zonisamide a été dilué à diverses concentrations avec du sérum humain négatif pour le zonisamide. Les sérums dilués ont été dosés en réplicats de cinq avec le dosage QMS Zonisamide. On a ensuite calculé la moyenne des réplicats de chaque échantillon. Les pourcentages de détection de chaque concentration ont été calculés en appliquant la formule suivante.

$$\% \text{ de détection} = \frac{\text{Concentration détectée moyenne}}{\text{Concentration théorique}} \times 100$$

Concentration théorique (µg/mL)	Concentration détectée moyenne (µg/mL)	Pourcentage de détection
2,5	2,87	115
4	4,41	110
8	7,86	98
16	15,30	96
32	30,25	95
48	45,49	95

Pourcentage de détection moyen : 102

Les données ont été reportées sur un graphique avec la cible calculée en abscisse et la détection observée en ordonnée. On a déterminé des équations de régression polynomiales de premier et de second ordre, et les valeurs prédites pour la série de données ont été générées en remplaçant la concentration détectée pour y dans chaque équation. La linéarité aux dilutions spécifiques était considérée acceptable si le pourcentage d'écart était de $\pm 10\%$ entre les valeurs prédites du premier ordre et du second ordre.

Comparaison méthodologique

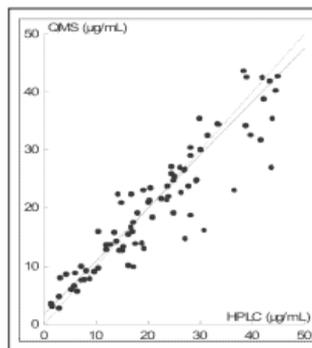
Des études de corrélation ont été effectuées en utilisant les indications du protocole EP9-A du NCCLS.²⁰ Les résultats du dosage QMS Zonisamide ont été comparés à des méthodes de référence validées de chromatographie liquide haute performance (CLHP) dans trois différentes études. Dans chaque étude, des échantillons de sérum ou de plasma de patients traités avec du zonisamide étaient testés en utilisant le dosage QMS Zonisamide et la CLHP. L'étude 1 a été menée en externe. Dans les études 2 et 3, la CLHP était effectuée en externe et les dosages QMS étaient effectués en interne chez Seradyn, Inc.

Étude 1

Dans la première étude, la plage des concentrations de zonisamide pour le dosage QMS Zonisamide était de 2,71 à 43,60 µg/mL, avec une concentration moyenne de 20,50 µg/mL. Pour la méthode par CLHP, la plage des concentrations de zonisamide était de 2,30 à 44,70 µg/mL avec une concentration moyenne de 21,42 µg/mL.

Les résultats de l'analyse de régression de Passing-Bablok pour l'étude sont présentés ci-dessous.

Pente (intervalle de confiance à 95 %)	0,92 (0,81 à 0,99)
Ordonnée à l'origine (intervalle de confiance à 95 %)	1,67 (0,33 à 2,72)
Coefficient de corrélation (r)	0,91
Erreur-type d'estimation	4,17
Nombre d'échantillons	83



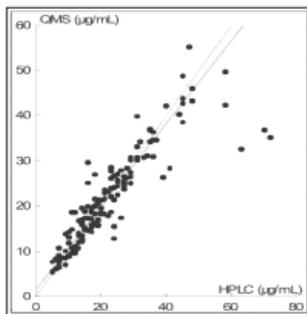
Étude 2

Dans la seconde étude, la plage des concentrations de zonisamide pour le dosage QMS Zonisamide était de 5,39 à 49,63 µg/mL, avec une concentration moyenne de 21,53 µg/mL. Pour la méthode par CLHP, la plage des concentrations de zonisamide était de 5 à 58 µg/mL avec une concentration moyenne de 22,29 µg/mL. Les patients étaient âgés de 2 à 80 ans avec un âge moyen de 41 ans. On comptait 43 % d'hommes et 53 % de femmes.

Les résultats de l'analyse de régression de Passing-Bablok pour l'étude sont présentés ci-dessous.

Pente (intervalle de confiance à 95 %)	0,93 (0,88 à 0,98)
Ordonnée à l'origine (intervalle de confiance à 95 %)	1,29 (0,43 à 2,24)
Coefficient de corrélation (r)	0,93 (0,91*)
Erreur-type d'estimation	3,49 (4,70*)
Nombre d'échantillons	145 (148*)

*En incluant les résultats aberrants dans l'analyse

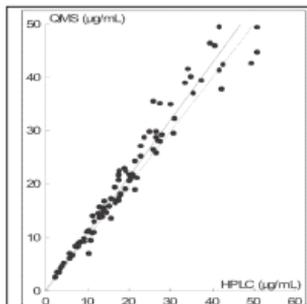


Étude 3

Dans la troisième étude, la plage des concentrations de zonisamide pour le dosage QMS Zonisamide était de 2,59 à 49,49 µg/mL, avec une concentration moyenne de 20,69 µg/mL. Pour la méthode par CLHP, la plage des concentrations de zonisamide était de 2,30 à 50,70 µg/mL avec une concentration moyenne de 19,27 µg/mL.

Les résultats de l'analyse de régression de Passing-Bablok pour l'étude sont présentés ci-dessous.

Pente (intervalle de confiance à 95 %)	1,06 (1,02 à 1,12)
Ordonnée à l'origine (intervalle de confiance à 95 %)	0,18 (-0,37 à 0,74)
Coefficient de corrélation (r)	0,98
Erreur-type d'estimation	2,67
Nombre d'échantillons	97



Précision

La précision a été déterminée selon les recommandations du protocole EP5-A du NCCLS.²¹ Deux différentes études de précision ont été menées.

Dans chaque étude, on a utilisé un contrôle commercial à trois niveaux à base de sérum humain contenant du zonisamide et des pools d'échantillons patients représentant des valeurs thérapeutiques basses, moyennes et élevées. Dans la première étude, chaque niveau des échantillons de contrôle et des échantillons de patients a été dosé en double deux fois par jour pendant vingt jours non consécutifs. Dans la seconde étude, les contrôles étaient dosés en double et les pools d'échantillons de patients en simple. Les séries quotidiennes ont été analysées à au moins deux heures d'intervalle. On a calculé les moyennes ainsi que l'écart-type et le coefficient de variation (%) intra-série et totaux.

Les résultats ci-dessous sont des résultats représentatifs issus de données regroupées.

Étude 1

Échantillon	n	Moyenne (µg/mL)	Intra-série		Total	
			Écart- type	CV (%)	Écart- type	CV (%)
Pool d'échantillons patients bas	80	10,42	0,59	5,7	0,86	8,3
Pool d'échantillons patients moyen	80	27,74	1,38	5,0	2,19	7,9
Pool d'échantillons patients élevé	80	40,74	2,45	6,0	3,06	7,5
Contrôle de niveau 1	80	8,90	0,37	4,2	0,61	6,8
Contrôle de niveau 2	80	27,39	1,50	5,5	1,80	6,6
Contrôle de niveau 3	80	52,30	2,17	4,1	3,00	5,7

Étude 2

Échantillon	n	Moyenne (µg/mL)	Intra-série		Total	
			Écart- type	CV (%)	Écart- type	CV (%)
Pool d'échantillons patients bas	*24	7,30	s.o.	s.o.	0,84	11,5
Pool d'échantillons patients moyen	*24	26,22	s.o.	s.o.	2,09	8,0
Pool d'échantillons patients élevé	*24	48,92	s.o.	s.o.	5,56	11,4
Contrôle de niveau 1	80	8,07	0,65	8,0	0,73	9,0
Contrôle de niveau 2	80	26,14	1,48	5,7	1,88	7,2
Contrôle de niveau 3	80	50,52	3,05	6,0	4,45	8,8

*Les pools d'échantillons de patients étaient testés lors de 12 jours non consécutifs pendant l'étude.

Spécificité

Des études d'interférence ont été menées en utilisant les indications du protocole EP7-A du NCCLS.²² La réactivité croisée a été testée pour les principaux métabolites du zonisamide. On a également testé d'autres médicaments administrés en routine avec le zonisamide ainsi que des substances endogènes afin de déterminer si ces substances affectent la quantification des concentrations de zonisamide avec le dosage QMS Zonisamide. On a enrichi des pools de sérum (contrôle) contenant des concentrations faibles et élevées de zonisamide avec des concentrations élevées de ces composés et de substances endogènes. Les échantillons ont été dosés et les concentrations de zonisamide des échantillons contenant une substance interférente ont été comparées au sérum de contrôle.

Métabolites

Le zonisamide subit une acétylation en N-acétyl zonisamide (NAZ) et une réduction pour former du 2-sulfamoylacétyl phénol (SMAP), un métabolite à cycle ouvert. Dans la dose excrétée, on détecte 35 % sous forme de zonisamide, 15 % sous forme de NAZ et 50 % sous forme de

glucuronide de SMAP. La réduction du zonisamide en SMAP est médiée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4).^{1,23}

Des études ont été menées pour étudier la réactivité croisée de l'antisérum QMS Zonisamide avec les deux principaux métabolites. On a ajouté plusieurs concentrations de NAZ et de SMAP à du sérum humain normal contenant des concentrations connues de zonisamide (environ 12 et 36 µg/mL) et testé ce sérum avec le dosage QMS Zonisamide.

Métabolite	Concentration de métabolite (µg/mL)	Pourcentage de réactivité croisée		
		Sans zonisamide	Faible concentration de zonisamide	Forte concentration de zonisamide
NAZ	500	0,20	0,20	0,20
	100	ND	ND	ND
	50	ND	ND	ND
	25	ND	ND	ND
	5	ND	ND	ND
SMAP	500	2,60	2,30	ND
	100	11,30	1,30	ND
	50	2,90	ND	4,40
	25	3,70	ND	5,70
	5	9,30	ND	4,20

ND = non détecté

Interférence médicamenteuse

On a mené des études avec le dosage QMS Zonisamide pour déterminer si des substances fréquemment administrées ou de structure similaire au zonisamide affectaient la détection de la concentration de zonisamide.

On a enrichi du sérum humain normal contenant des concentrations

connues de zonisamide (environ 12 et 36 µg/mL) avec une forte concentration de chaque composé, puis dosé le sérum enrichi en parallèle avec un contrôle sérique de zonisamide. L'erreur de détection du zonisamide était < 5 % pour toutes les substances. Le tableau ci-dessous indique les substances et les concentrations testées.

Substance interférente	Concentration de substance interférente*	Substance interférente	Concentration de substance interférente*
10-hydroxy-carbamazépine	100	Héparine	8500/U/L
2-éthyl-2-phénylmalondiamide	1000	Ibuprofène	400
Acide salicylique	500	Lamotrigine	300
Acide valproïque	1000	Lévétiracétam	100
Caféine	100	Paracétamol	200
Carbamazépine	120	Phénobarbital	400
Carbamazépine-10,11-époxyde	120	Phénytoïne	200
Clonazépan	0,5	Primidone	100
Cyclosporine A	40	Sulfaméthoxazole	400
Diazépan	10	Sulfisoxazole	1000
Érythromycine	200	Théophylline	250
Éthosuximide	1000	Topiramate	250
Felbamate	1000	Triméthoprime	20

*µg/mL sauf indication contraire

Substances endogènes

On a ajouté des concentrations cliniquement élevées de substances endogènes potentiellement interférentes à du sérum contenant des concentrations connues de zonisamide (environ 12 et 36 µg/mL). Chaque échantillon a été testé avec le dosage QMS Zonisamide, en même temps qu'un contrôle sérique de zonisamide. Toutes les substances ont entraîné une erreur < 10 % pour la détection du zonisamide. Le tableau ci-dessous indique les substances endogènes

et les concentrations testées.

Substance interférente	Concentration de substance interférente
Albumine	12 g/dL
Bilirubine	20 mg/dL
Cholestérol	500 mg/dL
Hémoglobine	1150 mg/dL
Gammaglobuline	12 g/dL
Facteur rhumatoïde*	500 UI/mL
Triglycérides*	1500 mg/dl
Acide urique*	20 mg/dL

*Préparé par dilution d'un échantillon de patient naturel avec des pools de sérums humains enrichis avec du zonisamide

BIBLIOGRAPHIE

1. NDA 20-789: Zonegran (zonisamide) Capsules 25, 50, 100 mg. FDA Approved Labeling, Eisai Inc., Teaneck, NJ 07666.
2. Mimaki T. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring of zonisamide. *Ther Drug Monit* 1998;20:593-7.
3. Oommen KJ, Mathews S. Zonisamide: A new antiepileptic drug. *Neuropharmacol* 1999;22(4): 192-200.
4. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bailer M, Kramer G, et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2003; 25:347-63.
5. Dasgupta A, Dean R, Saldana S, et al. Absorption of therapeutic drugs by barrier gels in serum separator blood collection tubes. *Am J Clin Path* 1994;101:456-61.
6. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F and M van Rijn C. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002;43(4):365-85.
7. Moyer TP, Pippenger CE. Therapeutic Drug Monitoring. In: Burtis AC, Ashwood ER, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Second Edition*. Philadelphia, PA. WB Saunders, 1994;1094-110.
8. Tomson T, Johannessen SI. Therapeutic monitoring of the new antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55:667-705.
9. Yamauchi T, Aikawa H. Efficacy of zonisamide: our experience. *Seizure* 2004; 13S:S41-8.
10. Perruca E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(3):191-204.
11. Kochak GM, et al. Steady-state pharmacokinetics of zonisamide, an antiepileptic agent for treatment of refractory complex partial seizures. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:166-71.

12. Sackellares JC, et al. Randomized, Controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 45;45(6):610-7.
13. Shimoyana R, Ohkubo T, and Sugawara K. Monitoring of zonisamide in human breast milk and maternal plasma by solid-phase extraction HPLC method. *Biomed Chromatogr* 1999;13:370-2.
14. Berry DJ. Determination of zonisamide (3-sulphamoylmethyl-1, 2-benzoxazole) in plasma at therapeutic concentrations by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr Biomed App* 1990;534:173-81.
15. Perruca E. The Clinical Pharmacokinetics of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999; 40(S9):713.
16. Nakamura M, Hirade K, Sugiyama T, and Katagiri, Y. High-performance liquid chromatographic assay of zonisamide in human plasma using a non-porous silica column. *J Chromatogr Biomed Sci and App* 2001; 755:337-41.
17. Faught E, et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial onset seizures. *Neurology* 2001; 57: 1774-9.
18. Faught E. Review of United States and European clinical trials of zonisamide in the treatment of refractory partial onset seizures. *Seizure* 2004; 13S; S59-65.
19. Passey RB, Bee DE, Caffo A, et al. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Analytical Methods; Approved Guideline- Second Edition (EP6-A)*. Villanova, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1986.
20. Kennedy JW, Carey RN, Coolen RB, et al. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline (EP9-A)*. Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1995.

21. Kennedy JW, Carey RN, Coolen RB, et al. *Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices (EP5-A)*. Villanova, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1992.
22. Powers DM, Boyd JC, Glick MR, et al. *Interference Testing in Clinical Chemistry (EP7-A)*. Villanova, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1986.
23. Kaibe K, et al. Competitive binding enzyme immunoassay for zonisamide, a new antiepileptic drug, with selected paired-enzyme labeled antigen and antibody. *Clin Chem* 1990; 36:24-7.

MARQUES DE COMMERCE

Toutes les marques de commerce sont la propriété de Thermo Fisher Scientific Inc. et de ses filiales.

Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538-6406 USA

