

**IVD** Réservé à un usage diagnostique in vitro

**REF** 0374140  
10017218

Lire attentivement cette notice avant toute utilisation du Quantitative Microsphere System (QMS) et suivre rigoureusement les instructions qui y figurent. La fiabilité des résultats de dosage ne pourra être garantie en cas de non-respect des consignes d'utilisation présentées dans cette notice.

## Utilisation prévue

Le dosage de topiramate par QMS est destiné à déterminer la quantité de topiramate dans le sérum ou le plasma humain sur des analyseurs automatiques de chimie clinique.

Les résultats obtenus sont utilisés dans le diagnostic et le traitement du surdosage de topiramate et dans le contrôle des propriétés du topiramate afin de garantir le traitement approprié.

## Résumé et explication du test

Le topiramate (2,3:4,5-Di-*O*-isopropylidene-β-D-fructopyranose) est un médicament anticonvulsivant approuvé pour traiter l'épilepsie et souvent prescrit comme monothérapie ou comme composant d'un traitement anti-épileptique.<sup>1</sup>

## Méthodologie du test

Le dosage de topiramate par QMS est un dosage immunologique et turbidimétrique homogène, mesuré par la technique PETIA (particle-enhanced turbidimetric immunoassay). Le dosage est basé sur la compétition entre le médicament présent dans l'échantillon et la substance médicamenteuse enrobant une microparticule, pour les sites de liaison de l'anticorps du réactif à base d'anticorps contre le topiramate. La microparticule réactive enrobée de topiramate s'agglutine rapidement en présence du réactif de l'anticorps anti-topiramate et en l'absence de tout médicament concurrent dans l'échantillon. La vitesse de changement du facteur d'absorption se mesure par photométrie. Lors de l'ajout d'un échantillon contenant du topiramate, la réaction d'agglutination est partiellement inhibée, ralentissant ainsi la vitesse de changement du facteur d'absorption. On peut obtenir une courbe d'inhibition d'agglutination classique dépendante de la concentration avec une vitesse maximale d'agglutination pour la concentration en topiramate la plus basse et une vitesse minimale d'agglutination pour la concentration de topiramate la plus élevée.

## Réactifs

### Kit de réactifs

Le kit QMS Topiramate, **REF** 0374140, 10017218 est livré sous forme de deux réactifs liquides prêts à l'emploi, contenant :

**REF** 0374140

**R1** Réactif 1 1 x 22 ml

**R2** Réactif 2 1 x 16 ml

**REF** 10017218

**R1** Réactif 1 1 x 19 ml

**R2** Réactif 2 1 x 14 ml

### Ingrédients réactifs

INGRED	Ingrédient	Concentration
<b>R1</b>	Anticorps polyclonaux anti-topiramate (mouton)	< 5,0 %
	Azoture de sodium	≤ 0,09 %
<b>R2</b>	Microparticules enrobées de topiramate	< 1,0 %
	Azoture de sodium	≤ 0,09 %

## Manipulation et stockage des réactifs

- **R1** et **R2** prêts à l'emploi.
- Avant toute utilisation, retourner plusieurs fois les flacons en évitant la formation de bulles.
- Le cas échéant, éliminer les bulles d'air présentes dans la cartouche du réactif avec un nouvel applicateur. On peut également laisser reposer le réactif à la température de stockage appropriée pour permettre aux bulles de se dissiper. Afin de limiter la perte de volume, ne pas utiliser de pipette de transfert pour éliminer les bulles.
- Lorsque la cartouche du réactif **R1** ou **R2** est vide, remplacer les deux cartouches et vérifier l'étalonnage en procédant au minimum à deux niveaux de vérification, conformément aux procédures de contrôle qualité établies dans votre laboratoire. Si les résultats des contrôles se situent en dehors des plages acceptables, un nouvel étalonnage peut s'avérer nécessaire.
- En cas de déversement accidentel, nettoyer et éliminer le matériel conformément à la procédure opérationnelle permanente de votre laboratoire et aux réglementations locales ou nationales, en prenant en compte le fait que le matériel contient des matières potentiellement infectieuses.
- Si le colis est endommagé lors de la réception, contacter le représentant de votre service d'assistance technique (les coordonnées du contact figurent au bas de cette notice).

**⚠ ATTENTION** : les bulles du réactif peuvent interférer avec la détection réelle du taux de réactif dans la cartouche, provoquant une aspiration de réactif insuffisante susceptible d'affecter les résultats.

**2°C** <sup>8°C</sup> Les réactifs non ouverts sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée s'ils sont conservés à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. **Ne pas congeler les réactifs ni les exposer à des températures supérieures à 32 °C.**

## Mises en garde et précautions d'emploi

### Précautions d'emploi

- Réservé à un usage diagnostique in vitro.
- Ne pas mélanger de composants de différents numéros de lots de kits.
- Les réactifs contiennent ≤ 0,2 % d'albumine bovine (AB). Éviter tout contact avec la peau et les muqueuses. Éviter toute inhalation. Peut provoquer une réaction allergique topique ou respiratoire. En cas de contact, rincer abondamment à l'eau claire. En cas d'inhalation accidentelle, quitter la zone contaminée et rester au repos.

**⚠ ATTENTION** : ce produit contient des composants d'origine humaine et/ou potentiellement infectieux. Les composants issus du sang humain ont été testés et ont été déclarés non réactifs pour HBsAg, anti-HIV 1/2 et anti-HCV. Aucune méthode de test connue ne peut donner l'assurance absolue que les produits d'origine humaine ou dérivés de micro-organismes inactivés ne transmettent pas d'infection. Par conséquent, toute substance d'origine humaine devra être considérée comme présentant potentiellement un risque infectieux et devra être manipulée en respectant les règles de biosécurité appropriées.

## Prélèvement et manipulation des échantillons

Pour le dosage de topiramate par QMS, les tubes de prélèvement d'échantillons suivants peuvent être utilisés :

	Verre	Plastique
<b>Sérum</b>	• Sans additif	• Tube séparateur de sérum (gel) • Sans additif
<b>Plasma</b>	• EDTA (K <sub>2</sub> )	• EDTA (K <sub>2</sub> ) • Héparine de lithium • Tube séparateur de plasma avec héparine de lithium (gel) • Héparine de sodium

Les autres tubes de prélèvement n'ont pas été validés pour le dosage de topiramate par QMS. Suivre les instructions du fabricant pour tous les tubes de prélèvement de sérum ou de plasma.

- Une centrifugation inappropriée des échantillons peut entraîner des résultats erronés.
- S'assurer que les échantillons ne contiennent pas de fibrine, de globules rouges ni d'autres matières sous forme de particules.
- Éliminer le plasma ou le sérum des cellules, caillot ou gel dès que possible après le prélèvement. Certains tubes séparateurs de gel ne sont pas appropriés pour un usage avec des dosages de contrôle de substances pharmacologiques ; se reporter aux informations fournies par le fabricant du tube.<sup>2</sup>
- Les échantillons extraits des cellules, caillot et gel peuvent être stockés entre 2 °C et 8 °C pendant une semaine maximum. Au-delà d'une semaine, les échantillons doivent être congelés (≤ -10 °C) avant le test. Les échantillons congelés jusqu'à deux semaines n'ont montré aucune différence de performance par rapport aux échantillons frais. Veiller à limiter le nombre de cycles de congélation-décongélation.

## Procédure

### Matériaux fournis

- Réactifs QMS Topiramate, **REF** 0374140, 10017218

### Matériaux nécessaires mais non fournis

- Étalons QMS Topiramate, **REF** 0374173  
CAL A-F : 1 x 1,0 ml chaque
- Contrôles QMS Topiramate, **REF** 0374181
- Niveaux 1 à 3 : 1 x 2,0 ml chaque

## Procédure de dosage

Pour une description détaillée des méthodes d'analyse et d'étalonnage, se reporter au manuel d'utilisation spécifique à l'instrument.

## Méthodes de dilution des échantillons

Utiliser le CAL A (0,0 µg/ml) du kit QMS Topiramate pour la dilution manuelle des échantillons situés en dehors de la plage de linéarité du dosage.

## Protocole de dilution manuelle

Il est possible de procéder à une dilution manuelle des échantillons patient ayant une concentration de topiramate déclarée supérieure à 32,0 µg/ml par une dilution de l'échantillon avec le CAL A du kit QMS Topiramate (0,0 µg/ml) avant le pipetage de l'échantillon dans la coupelle. La dilution doit être effectuée de manière à ce que les résultats du dosage dilué donnent des valeurs supérieures à la sensibilité de dosage de 1,5 µg/ml. La concentration rapportée doit être multipliée par le facteur de dilution manuelle pour obtenir la concentration finale de l'échantillon.

Concentration finale de l'échantillon = Concentration rapportée x Facteur de dilution manuelle

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

## Étalonnage

Le dosage de QMS Topiramate doit être étalonné à l'aide d'une procédure d'étalonnage complète (en 6 points). Pour procéder à un étalonnage complet, tester les étalons A, B, C, D, E et F du kit QMS Topiramate en double.

Il est nécessaire de procéder à un étalonnage de chaque nouveau numéro de lot. Vérifier la courbe d'étalonnage en procédant au minimum à deux niveaux de vérification, conformément aux procédures de contrôle qualité établies dans votre laboratoire. Si les résultats des contrôles se situent en dehors des plages acceptables, un nouvel étalonnage peut s'avérer nécessaire.

**Remarque :** CAL A du topiramate est le blanc d'étalonnage pour ce dosage.

## Contrôle qualité

Si nécessaire, se reporter aux Procédures opératoires standard de votre laboratoire et/ou au Plan d'assurance qualité pour toute information complémentaire sur le contrôle qualité et les actions correctives éventuelles. Toutes les exigences de contrôle qualité doivent être appliquées conformément aux règlements locaux, régionaux et nationaux, ou aux conditions d'agrément.

### Exigences en matière de contrôle recommandées pour le dosage de topiramate par QMS :

- Au moins deux niveaux de contrôle couvrant toutes les décisions médicales doivent être effectués toutes les 24 heures.
- Si une surveillance plus fréquente est requise, respecter les procédures établies par votre laboratoire pour le Contrôle de la qualité.
- Si les résultats des contrôles qualité se situent en dehors de la plage acceptable définie par votre laboratoire, les valeurs du patient peuvent être suspectes et des mesures correctives doivent être envisagées.

## Résultats

Les résultats du dosage de topiramate par QMS peuvent être exprimés en µg/ml ou en µmol/l. Pour convertir les résultats de topiramate de µg/ml en µmol/l, multiplier µg/ml par 2,95.

Comme pour toutes les déterminations d'analytes, la valeur du topiramate doit être utilisée avec les informations disponibles, issues des évaluations cliniques et autres procédures de diagnostic.

### Codes d'erreur de résultat

Certains résultats peuvent contenir des codes d'erreur de résultat. Pour une description de ces codes d'erreur, consulter le manuel d'utilisation spécifique de l'instrument.

### Limites de la procédure

Au sein de la population générale, l'apparition d'anticorps hétérophiles interférents est peu fréquente. Ces anticorps peuvent provoquer une auto-agglutination des microparticules réactives, entraînant une non-détection de résultats faussement bas.

Pour établir un diagnostic, les résultats des tests doivent toujours être évalués par rapport aux antécédents médicaux du patient, aux examens médicaux et à d'autres résultats.

Voir les chapitres PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS et CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES SPÉCIFIQUES.

### Valeurs attendues

Une plage d'efficacité thérapeutique pour le topiramate n'a pas été bien établie. Certains documents suggèrent une valeur cible pour les concentrations stables de 2 à 25 µg/ml.<sup>3</sup> Il existe une corrélation incohérente entre les propriétés de topiramate en circulation et la toxicité, les effets indésirables ou l'efficacité clinique.<sup>3</sup> Par conséquent, le contrôle de la concentration de topiramate chez les patients est garanti.

Les concentrations de topiramate ne doivent pas être les seuls moyens de gestion des substances pharmacologiques. Le dosage doit être utilisé avec les informations disponibles, issues des évaluations cliniques et autres procédures de diagnostic. Les médecins doivent surveiller attentivement les patients au début du traitement et pendant les ajustements de dosage. Il peut être nécessaire d'obtenir plusieurs échantillons pour déterminer les variations attendues des concentrations (stables) optimales pour les patients individuels.

## Caractéristiques de performances spécifiques

### Sensibilité

#### Limite de la quantification (LOQ)

La limite de la quantification (LOQ) du dosage de topiramate par QMS est définie comme étant la concentration minimale pour laquelle la précision inter-dosages acceptable et la récupération sont observées (le plus souvent  $\leq \pm 20\%$  CV avec  $\leq \pm 15\%$  de récupération). La LOQ a été définie comme étant de 1,5 µg/ml.

### Intervalle de dosage

L'intervalle de dosage s'étend de 1,5 µg/ml à 32,0 µg/ml. Rapporter les résultats sous cette plage comme <1,5 µg/ml.

### Précision

Un test de précision par récupération a été réalisé en ajoutant du topiramate de pureté élevée dans du sérum humain négatif pour topiramate. Initialement, un stock de sérum d'environ 32,00 µg/ml de topiramate a été préparé par gravimétrie en ajoutant du topiramate à du sérum humain. Le concentré en stock a ensuite été ajouté par volumétrie à du sérum humain négatif pour topiramate, représentant les concentrations en médicaments situées dans l'intervalle de dosage. Chaque échantillon a été dosé en triple sur un analyseur de chimie clinique automatique. Les résultats obtenus ont été comparés à la concentration cible et le pourcentage de récupération a été calculé. Les résultats sont présentés ci-dessous.

$$\% \text{ récupération} = \frac{\text{Concentration récupérée moyenne}}{\text{Concentration théorique}} \times 100$$

Concentration théorique (µg/ml)	Concentration récupérée moyenne (µg/ml)	% récupération
32,00	32,48	101,5
24,00	24,50	102,1
16,00	16,74	104,6
8,00	8,35	104,4
6,40	6,61	103,3
3,20	3,47	108,4
2,56	2,67	104,3
1,92	2,11	109,9
1,60	1,65	103,1
1,28	1,33	103,9

Pourcentage de récupération moyen : 104,6

### Linéarité

Des études de linéarité ont été menées en diluant une grande quantité d'échantillons patient dans des concentrations situées dans l'intervalle de dosage. Le vivier de patients a été ajusté pour obtenir une valeur de 20 % à 30 % supérieure à la plage à déclaration obligatoire souhaitée, comme suggéré dans le protocole EP6-A du NCCLS.<sup>4</sup> Les dilutions ont été réalisées avec l'étalon Cal A QMS Topiramate (étalon de blanc). La linéarité des dilutions spécifiques a été jugée acceptable si la différence de pourcentage était de  $\pm 10\%$  entre les 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> valeurs de régression prévues. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Valeur estimée (µg/ml)	Facteur de dilution	Résultats (µg/ml)	Résultats prévus de 1er ordre	Résultats prévus de 2e ordre	Différence de pourcentage (Critères d'acceptation : $\pm 10\%$ )
35,0	0,8750	36,57	36,76	36,78	-0,04 %
30,0	0,7500	31,87	31,52	31,53	0,00 %
20,0	0,5000	20,86	21,05	21,04	0,06 %
15,0	0,3750	15,89	15,82	15,80	0,09 %
10,0	0,2500	10,54	10,58	10,57	0,10 %
5,0	0,1250	5,28	5,35	5,34	0,06 %
3,0	0,0750	3,11	3,25	3,25	-0,02 %
2,0	0,0500	2,22	2,20	2,21	-0,13 %
1,5	0,0375	1,68	1,68	1,68	-0,25 %
1,2	0,0300	1,43	1,37	1,37	-0,36 %

### Comparaison des méthodes

Des études de corrélation ont été menées à l'aide du protocole EP9-A2 du NCCLS.<sup>5</sup> Les résultats du dosage de topiramate par QMS ont été comparés aux résultats du dosage immunologique FPIA disponible à la vente. Les concentrations de topiramate sont comprises entre 1,56 µg/ml et 30,72 µg/ml. Les résultats de l'analyse de régression de Passing-Bablok<sup>6</sup> pour l'étude sont présentés ci-dessous.

Pente	0,962
Ordonnée à l'origine	0,228
Coefficient de corrélation (R <sup>2</sup> )	0,986
Nombre d'échantillons	148

### Précision

La précision a été déterminée comme décrit dans le protocole EP5-A2 du NCCLS.<sup>7</sup>

Un contrôle commercialisé basé sur le sérum humain à trois niveaux contenant du topiramate a été utilisé dans l'étude. Chaque niveau de contrôle a été dosé en double deux fois par jour pendant 20 jours. Les séries quotidiennes ont été analysées à au moins deux heures d'écart les unes des autres. Les moyennes, en cours d'analyse, d'un jour à l'autre, la DS totale et les pourcentages de VC ont été calculés. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Échantillon	N	Moyenne (µg/ml)	En cours d'analyse		D'un jour à l'autre		Total	
			E-T	% VC	E-T	% VC	E-T	% VC
1	80	2,94	0,08	2,77	0,06	2,10	0,12	4,22
2	80	10,14	0,18	1,83	0,23	2,34	0,34	3,37
3	80	25,69	0,82	3,23	0,73	2,87	1,14	4,44

Critères d'acceptation : <10 % VC total

## Substances interférentes

Des études sur les interférences ont été menées sur la base des directives du protocole EP7-A2 du NCCLS<sup>9</sup>. Des concentrations hautement cliniques des possibles substances interférentes suivantes ont été ajoutées au sérum avec des niveaux connus de topiramate (environ 5 et 20 µg/ml). Chaque échantillon a été dosé à l'aide du dosage de topiramate par QMS, ainsi qu'avec un contrôle de sérum de topiramate. Toutes les substances ont donné des résultats affichant moins de  $\leq \pm 10$  % d'erreur dans la détection du topiramate. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Substance interférente	Concentration interférente
Albumine	12 g/dl
Bilirubine	70 mg/dl
Cholestérol	250 mg/ml
Gamma-globuline	12 g/dl
HAMA type 1*	niveau humain normal
HAMA type 2*	niveau humain normal
Hémoglobine	1 000 mg/dl
Héparine	185,5 USP/ml
Facteur rhumatoïde	500 IU/ml
Triglycérides	825 mg/dl
Acide urique	30 mg/dl

\*HAMA = Anticorps humains antimurins

## Spécificité

La réactivité croisée a été testée pour les métabolites connus du topiramate. D'autres médicaments généralement administrés avec le topiramate ainsi que des substances endogènes ont également été testés avec le dosage de topiramate par QMS pour déterminer si ces composés affectent la quantification des concentrations de topiramate. Des niveaux élevés de ces composés ont été chargés dans des viviers de sérum contenant des propriétés thérapeutiques basses et élevées de topiramate. Les échantillons ont été analysés et les concentrations de topiramate des échantillons contenant des interférences ont été comparées au sérum de contrôle.

## Métabolites

Les métabolites de topiramate sont essentiellement détectés dans l'urine des patients traités au topiramate.<sup>5,10</sup> Ils ne sont cependant pas détectés à des niveaux cliniquement importants dans le plasma ou le sérum. Les résultats de sérum et de plasma du dosage de topiramate par QMS ne sont pas susceptibles d'être affectés par le métabolisme du topiramate. Le métabolite suivant a été testé pour la réactivité croisée.

Métabolite	Concentration de métabolite (µg/ml)	Concentration basse	Concentration élevée	Concentration basse	Concentration élevée
		Pourcentage de réactivité croisée		Pourcentage d'interférence	
9-Hydroxy topiramate	4,00	19,75	14,50	18,33	2,55
	8,00	22,63	12,50	44,03	4,49
	32,00	15,56	18,25	137,19	30,62

## Interférence pharmacologique

Des études utilisant le dosage de topiramate par QMS ont été menées afin d'examiner si l'un des composés le plus souvent administrés a un effet sur la récupération de la concentration en topiramate. Une concentration élevée de chaque composé a été chargée dans du sérum humain normal avec des niveaux connus de topiramate (environ 5 et 20 µg/ml) et dosée avec un contrôle de sérum de topiramate. Tous les composés ont donné des résultats affichant moins de  $\leq \pm 10$  % d'erreur dans la détection du topiramate. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Composé	Composé Concentration (µg/ml)	Composé	Composé Concentration (µg/ml)
Acétaminophène	31	Lamotrigine	45
Acétazolamide	40	Lévétiracétam	124
Alprazolam	2,0	Méthysergide	5,2
Amitriptyline	1,0	Métoprolol	5,25
Acide acétylsalicylique	67	Nadolol	121
Aténolol	10,33	Naproxène	509
Caféine	60	Nimodipine	75
Carbamazépine	30	Nortriptyline	1,0
Chlorthalidone	64	Phénelzine	14,38
Clonazépan	0,18	Phénobarbital	40
Clorzépan	2,0	Primidone	40
Diazépan	5,1	Protriptyline	1,03
Dichlorphénamide	32	Acide salicylique	598
Éthosuximide	252	Sulfanilamide	1 500
Famotidine	0,97	Tolbutamide	642
Felbamate	243,33	Acide valproïque	100,67
Flurazépan	17,5	Vérapamil	1,6
Furosémide	3,7	Vigabatrine	112
Gabapentine	93	Zonisamide	122
Hydrochlorothiazide	6,0		

## Réactivité croisée du médicament

La réactivité croisée de l'anti-corps pour l'ibuprofène, la phénytoïne et la tiagabine aux concentrations suivantes a été testée. Une concentration élevée de chaque composé a été chargée dans du sérum humain normal avec des niveaux connus de topiramate (environ 5 et 20 µg/ml) et dosée avec un contrôle de sérum de topiramate. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Composé	Concentration (µg/ml)	Concentration basse	Concentration élevée	Concentration basse	Concentration élevée
		Pourcentage de réactivité croisée		Pourcentage Interférences	
Ibuprofène	500	0,09	0,19	11,38	4,39
Phénytoïne	20	5,48	2,25	28,14	4,86
Tiagabine	250	0,49	-0,50	29,60	5,35

Veiller à bien interpréter les résultats de QMS Topiramate si l'un des composés indiqués ci-dessus est administré au patient.

## Bibliographie

1. OrthoMcNeil Pharmaceutical, Inc. *Topamax*® monograph, Raritan, NJ Revision Date August 2004.
2. Dasgupta A, Dean R, Saldana S. et.al. Absorption of therapeutic drugs by barrier gels in serum separator blood collection tubes. *Am J Clin Pathol* 1994;101(4):456-64.
3. Johannessen SI, Battino, D, Berry DJ. et.al. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit.* 2003;(25):347-63.
4. Tholen DW, Kroll M, Astles, JR et.al. *Evaluation of the linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline* (EP6-A). Wayne, PA. The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
5. Krouwer, JS, Tholen DW, Garber, CC, et.al. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline*-Second Edition (EP9-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.
6. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. 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* 1988;26(11):783-90.
7. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW, et.al. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline*-Second Edition (EP5-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
8. McEnroe RJ, Burritt MF, Powers DM, et.al. *Interference Testing in Clinical Chemistry: Approved Guideline*-Second Edition (EP7-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2005.
9. Britzi M, Sobak S, Isoherranen N. et.al. Analysis of Topiramate and its Metabolites in Plasma and Urine of Healthy Subjects and Patients with Epilepsy by Use of a Novel Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Assay. *Ther Drug Monit.* 2003;(25):314-22.
10. Britzi M, Perucca E, Soback S. et.al. Pharmacokinetic and Metabolic Investigation of Topiramate Disposition in Healthy Subjects in the Absence and in the Presence of Enzyme Induction by Carbamazepine. *Epilepsis* 2005;(46):378-84.



Microgenics Corporation  
46500 Kato Road  
Fremont, CA 94538 USA  
Service clientèle et  
assistance technique américains :  
1-800-232-3342



Microgenics GmbH  
Spitalhofstrasse 94  
D-94032 Passau, Germany  
Tel: +49 (0) 851 886 89 0  
Fax: +49 (0) 851 886 89 10



Pour obtenir des mises à jour concernant cette notice, consulter le site Web :  
[www.thermoscientific.com/diagnostics](http://www.thermoscientific.com/diagnostics)

### Autres pays :

Veuillez contacter votre représentant Thermo Fisher Scientific local.

© 2014 Thermo Fisher Scientific Inc. Tous droits réservés.

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

0155227-F-FR  
2014 10

**Thermo**  
SCIENTIFIC