

ARK™ Lacosamide Assay

Este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. para o Ensaio de Lacosamida ARK deverá ser lido antes de usar o dispositivo. As instruções constantes no folheto informativo têm de ser rigorosamente observadas. Não é possível garantir a fiabilidade dos resultados do ensaio caso não se observem as instruções constantes neste folheto informativo. O sistema de análise do Ensaio de Lacosamida ARK inclui kits de análise para o Ensaio de Lacosamida ARK, o Calibrador de Lacosamida ARK e o Controlo de Lacosamida ARK (fornecidos separadamente).

Assistência ao Cliente














ARK Diagnostics, Inc.
48089 Fremont Blvd
Fremont, CA 94538 EUA
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	 DD.MM.AA AA	Data de validade
	Número de Catálogo		Fabricante
	Representante Autorizado		Marca CE
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Limite de temperatura
	Consulte as instruções de utilização	 	Reagente 1 / Reagente 2
Rx Only	Requer prescrição médica.		

1 Nome

ARKTM Lacosamide Assay

2 Utilização Prevista

O Ensaio de Lacosamida ARK é um imunoensaio enzimático homogéneo destinado à determinação quantitativa da lacosamida no soro humano em analisadores químicos clínicos automatizados. Os resultados são utilizados na monitorização dos níveis de lacosamida a fim de otimizar a terapia administrada.

Atenção: A lei federal restringe a venda deste dispositivo a médicos autorizados ou a pedido destes.

3 Resumo e Explicação do Teste

La lacosamida (*Vimpat*[®], UCB, Inc.) [(R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida] é indicada para a terapia adjuvante de crises epilépticas focais em pacientes de idade ≥17 anos.¹

4 Princípios do Procedimento

O Ensaio de Lacosamida ARK é um imunoensaio homogéneo, baseado na competição entre o fármaco presente na amostra e a lacosamida marcada com enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) quando se juntar ao reagente anticorpal. Após ligação do último aos anticorpos, a actividade enzimática diminui. Na presença de fármaco da amostra, a actividade enzimática aumenta sendo directamente proporcional à concentração do fármaco. A enzima activa converte a coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) para NADH que é medido por espectrofotometria como taxa de mudança na absorvância. A G6PDH endógena presente no soro não interfere nos resultados porque a coenzima NAD funciona apenas com a enzima bacteriana usada na análise.

5 Reagentes

REF	Descrição do produto	Quantidade/Volume
5033-0001-00	ARK Lacosamide Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpos policlonais do coelho contra a lacosamida, glucosa-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, soroalbumina bovina, azida de sódio e estabilizadores	1 X 28 ml
	Reagente R2 – Enzima Lacosamida rotulada com glucosa-6-fosfato desidrogenasa (G6PDH) bacteriana, tampão, soroalbumina bovina, azida de sódio e estabilizadores	1 X 14 ml

Manuseamento e Armazenamento do Reagente

Os reagentes para o Ensaio de lacosamida ARK são fornecidos na forma líquida, pronta para usar e podem ser usados imediatamente depois de retirar do frigorífico. Quando não estiverem a usar, os reagentes devem ser armazenados a 2 – 8°C (36 – 46°F), na posição vertical e com as tampas de rosca bem fechadas. Se armazenados conforme as instruções, os reagentes são estáveis até à data de validade impressa no rótulo. Não congele os reagentes. Evite a exposição prolongada a temperaturas acima de 32°C (90°F). **O armazenamento inadequado de reagentes pode afectar o resultado da análise.** Com base nos dados disponíveis, os reagentes estão estáveis até um máximo de 60 dias sendo carregado dentro do instrumento.

Os produtos ARK para a lacosamida contêm ≤ 0,09% de azida de sódio. Como medida de precaução, a canalização afectada, incluindo a instrumentação, deve ser lavada adequadamente com água para mitigar a potencial acumulação de azidas metálicas explosivas. Não é necessário manuseamento especial em relação a outros componentes do ensaio.

6 Avisos e Precauções

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*. Requer prescrição médica.
- Os reagentes R1 e R2 são fornecidos como conjunto, e não devem ser trocados com reagentes de lotes diferentes.
- Os reagentes contêm ≤ 0,09% de azida de sódio.
- Os valores do ensaio devem ser usados exclusivamente em ligação com a informação fornecida por avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico.

7 Recolha de Amostras e Preparação para Análise

- É necessário soro. Colete uma amostra de paciente no estado estacionário (nível mínimo, antes da administração seguinte) para assegurar um controlo terapêutico adequado da lacosamida. Anote a data e hora da recolha de sangue desde a última dose.
- A recolha de sangue deve ser efectuada com tubos de recolha compatíveis para uso com a monitorização do fármaco (TDM).
- Não induza a formação de espuma e evite congelamento e descongelamento repetidos para conservar a integridade da amostra desde o momento da sua recolha até à análise.
- Fibrina, células sanguíneas vermelhas e outras partículas podem levar a resultados erróneos. Assegure uma centrifugação adequada.
- Amostras clarificadas podem ser armazenadas a 2-8°C até uma semana. Se a análise for atrasada por mais de uma semana até executar a análise, refrigere as amostras ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) para armazená-las (até quatro semanas). Tenha cuidado em limitar o número de ciclos de congelamento e descongelamento.
- **Manuseie todas as amostras de pacientes como se fossem potencialmente infecciosas.**

8 Procedimento

Materiais Fornecidos

Ensaio de Lacosamida de ARK – **REF** 5033-0001-00

Materiais Necessários – Fornecidos Separadamente

Calibrador de Lacosamida ARK – **REF** 5033-0002-00

Controlos de qualidade – Controlo de Lacosamida ARK – **REF** 5033-0003-00

Instrumentação

Antes de serem usados, os reagentes **R1** e **R2** podem precisar de ser transferidos para recipientes específicos do analisador. Evite a contaminação cruzada de **R1** e **R2**.

Sequência da Análise

Para executar ou calibrar o ensaio, ver manual de instruções e a folha sinóptica da instrumentação.

Calibração

Realizar uma calibração completa (6 pontos) utilizando os calibradores de lacosamida ARK, calibrador A, B, C, D, E e F; (teste em duplicado). Verifique a curva de calibração com dois níveis de controlos de qualidade no mínimo, conforme o plano de garantia de qualidade laboratorial definido. CAL A é o branco de calibração.

Recalibrar sempre que um novo lote de reagentes é utilizado ou conforme indicado pelos resultados de controlo de qualidade (consulte **Controlo de Qualidade** abaixo). São necessários resultados de controlo de qualidade aceitável para validar uma nova curva de calibração. Se um novo kit de reagentes com o mesmo número de lote é usado, validar o sistema através de análise dos controlos.

A curva de calibração guardada revelou-se eficaz durante, pelo menos, 14 dias (com base nos dados disponíveis).

Controlo de Qualidade (QC)

Nos laboratórios devem ser estabelecidos procedimentos de CQ para o ensaio de lacosamida ARK. Todos os controlos de qualidade e os testes devem ser realizados em conformidade com os regulamentos locais, estatais/ou federais, e com os requisitos de acreditação. Assegurar que os resultados do controlo de qualidade satisfazem os critérios de aceitação antes de relatar os resultados dos pacientes.

As boas práticas de laboratório sugerem que no mínimo dois níveis (pontos de decisão médica baixo e alto) de controlo de qualidade sejam testados cada dia em que se ensaiarem amostras de pacientes e cada

vez que se efectuar uma calibração. Monitorize os valores de controlo para detetar tendências ou desvios. Se detetar tendências ou desvios ou se o controlo não recuperar dentro do intervalo especificado, verifique todos os parâmetros operacionais conforme os seus procedimentos de qualidade laboratorial clínicos. Contacte o Serviço de Assistência ao Cliente para obter mais assistência.

Protocolo de Diluição Manual

A gama de medição do Ensaio de Lacosamida ARK é 0,5-24,0 ug/ml. As amostras contendo a lacosamida em concentrações mais elevadas (> 24,00 µg / ml) foram testadas por diluição da amostra dentro do intervalo de medição. Dilui-se a amostra com calibrador zero (CAL A). Sugere-se um factor de diluição de quatro vezes. Multiplique o resultado ensaiado pelo factor de diluição.

Factor de diluição manual = $\frac{\text{volume da amostra} + \text{volume do CAL A}}{\text{Volume da amostra}}$

9 Resultados

Registe os resultados em unidades µg/ml ou µmol/l. Para converter os resultados de µg/ml em µmol/l de lacosamida, multiplique o valor em µg/ml por 3,995. O valor da lacosamida deste ensaio deveria ser usado em conjunto com outras informações clínicas. Ver o manual do operador específico do instrumento para os códigos de resultados erróneos.

Não foi claramente definida uma gama terapêutica para lacosamida. Foi proposto um intervalo de referência entre 5 ug/ml e 10 ug/ml² ou 10 ug/ml e 20 ug/ml³. *Os valores do ensaio devem ser usados exclusivamente em ligação com a informação fornecida por avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico.* Ver **Valores previstos**.

10 Limites do Procedimento

O ensaio é concebido para ser usado apenas com soro; ver a secção **Recolha da Amostra e Preparação para Análise**. Geralmente é boa prática usar o mesmo método (e a mesma matriz) consistentemente para pacientes individuais devido à possível variabilidade dos métodos. Veja a Secção **Valores Esperados** mais adiante.

11 Valores Esperados

O monitoramento terapêutico do fármaco anti-epiléptico (FAE) é usado em todo o mundo como uma ajuda para individualizar a terapia. Diversas orientações foram publicadas que destacam as peculiaridades dos FAE e

as características da epilepsia e que tornam esse monitoramento muito útil.⁴⁻⁷ Não foi claramente definida uma gama terapêutica para lacosamida. Foi proposto um intervalo de referência entre 5 ug/ml e 10 ug/ml² ou 10 ug/ml e 20 ug/ml³. As concentrações de estado estacionário são obtidas ao fim de 3 dias de tratamento.⁸ As concentrações séricas de lacosamida aumentaram dependendo da dose, não dependeram da idade e foram maiores nas mulheres do que nos homens.⁹ A co-administração de carbamazepina e fenitoína (indutores de enzimas metabolizadoras de fármacos) podem diminuir claramente as concentrações séricas de lacosamida.^{9,10}

A monitorização das concentrações de lacosamida não deve ser o único método para a gestão terapêutica do fármaco. Os valores do ensaio devem ser usados exclusivamente em ligação com a informação fornecida por avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico. É tarefa de médicos monitorizar cuidadosamente os pacientes durante o tratamento e ajustar a dose.

12 Características Específicas do Desempenho

Cada laboratório é responsável pela verificação do desempenho usando os parâmetros definidos para o seu analisador. As características de desempenho abaixo indicadas foram obtidas utilizando um analisador AU680 de Beckman Coulter.

Sensibilidade

Limite de Quantificação (LoQ):

As características de desempenho foram determinadas de acordo com a CLSI EP17-A2 para o Ensaio de Lacosamida ARK. O desempenho de cada analisador pode variar.

Critério	Lacosamida (µg/ml)
Limite de branco (LoB); N = 60 $\mu B + 1,645 DP$, onde $DP = 0,000$	0,000
Limite de detecção (LoD); N=60 $LoB + 1,652 DP$, onde $DP = 0,006$	0,010
Limite de Quantificação (LoQ): N=40 $LoQ - 2 DP > LoD$ Com linearidade e recuperação aceitável	0,40

O laboratório em questão tem a responsabilidade de determinar os critérios para o relatório sobre as concentrações de lacosamida. Para este fim, sugere CLSI EP17-A2:

Resultado \leq LoB anotar "não foi detectado"; concentração $<$ LoD"

LoB $<$ resultado $<$ LoQ anotar "analito detectado; concentração $<$ LoQ"

Resultado \geq LoQ marcar o resultado medido

Gama de medição

A gama de medição do Ensaio de Lacosamida ARK é 0,5-24,0 ug/ml. As amostras contendo a lacosamida em concentrações mais elevadas ($>$ 24,00 μ g/ml) podem ser testadas, após ser diluídas dentro da gama de medição para obter um resultado quantitativo útil, ou podem ser incluídas no relatório como "valores acima a gama de medição". Ver **Parágrafo 8 Procedimento. Protocolo de Diluição Manual.**

Recuperação

A recuperação analítica foi calculada adicionando a lacosamida concentrada a soro humano negativo. Adicionou-se um determinado volume de lacosamida concentrada (procedente de um lote de lacosamida altamente pura, com certificação) ao soro humano negativo e as concentrações de fármaco são representadas em todo o intervalo do ensaio. Foram analisadas seis repetições de cada amostra. Calculou-se a média dos resultados e foi comparada com a concentração teórica para calcular o valor de recuperação percentual.

$$\% \text{ de recuperação} = 100 \times \frac{\text{Concentração média recuperada}}{\text{Concentração teórica}}$$

Concentração teórica (μ g/ml)	Concentração média recuperada (μ g/ml)	Recuperação (%)
0,40	0,36	90,4
0,50	0,47	93,3
1,00	1,04	104,2
3,00	3,07	102,3
6,00	6,15	102,6
9,00	8,92	99,1
15,00	14,42	96,1
20,00	21,15	105,8

Percentagem meio de recuperação: 99,2

Linearidade

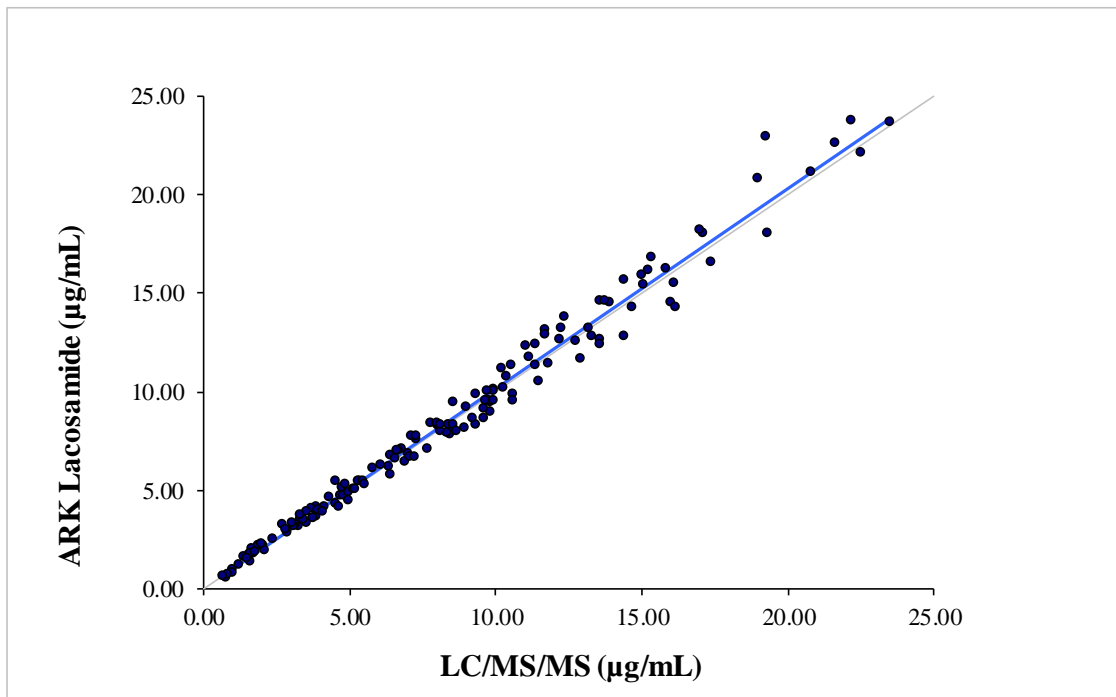
Os estudos de linearidade foram realizados como recomendado pelo EP6-A de CLSI. Uma amostra de 30,00 µg/ml de lacosamida em soro foi preparada e foram feitas diluições seriadas proporcionalmente com soro humano negativo para lacosamida. A linearidade em diluições específicas foi considerada aceitável se a diferença percentual tiver sido $\pm 10\%$ entre os valores regredidos de 1.^a e 2.^a ordem previstos ou $\leq 0,20$ µg/ml abaixo de 1,00 µg/ml. Foi demonstrada uma relação linear entre 0,40 e 25,00 µg/ml ($y = 0,9998x - 0,0170$).

Resultados (µg/ml)	nominais medidos (µg/ml)	Resultados Previstos de 1. ^a ordem	Resultados Previstos de 2. ^a ordem	Diferença
0,00	0,00	-0,02	-0,08	NA
0,40	0,36	0,38	0,33	-0,05 µg/ml
1,50	1,55	1,48	1,45	-2,0 %
3,00	2,95	2,98	2,98	0,0 %
6,00	5,83	5,98	6,02	0,7 %
9,00	8,91	8,98	9,05	0,7 %
12,00	12,01	11,98	12,05	0,6 %
15,00	15,02	14,98	15,04	0,4 %
18,00	18,11	17,98	18,01	0,2 %
21,00	21,41	20,98	20,97	-0,1 %
25,00	24,55	24,98	24,87	-0,4 %

Comparação dos Métodos

Realizaram-se estudos de comparação dos métodos usando o EP09-A3 de CLSI como orientação. Resultados do Ensaio de Lacosamida ARK foram comparados com os resultados de LC-MS/MS. Foi realizada análise de regressão Passing-Bablok com LC-MS/MS para 150 amostras de soro com concentrações de lacosamida que variou de 0,65 µg/ml para 23,50 µg/ml. Os resultados da análise de regressão Passing-Bablok¹¹ apresentam-se mais abaixo (com 95% limites de confiança).

Slope (declive)	1,01	(0,99 a 1,04)
Intercepto y	0,03	(-0,10 a 0,15)
Coefficiente de correlação (r ²)	0,98	(0,98 a 0,99)
Número de amostras	150	



Precisão

A precisão foi determinada de acordo com el procedimento descrito no EP05-A3 de CLSI. No estudo foram utilizados controlos de três níveis e três amostras de lacosamida no soro humano em pool. Cada nível foi analisado em quatro repetições duas vezes por dia durante 20 dias. Entre as respetivas séries de análises por dia houve um espaço de tempo mínimo de duas horas. Calcularam-se os valores: dentro da série, entre dias, DP total e CV (%). Os resultados são apresentados na seguinte tabela. Critério de aceitação: $\leq 10\%$ CV total.

Amostr a	N	Média ($\mu\text{g/ml}$)	Repetibilidade dentro da série		Entre dias		Reprodutibilida de Total	
			DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
Controlo de Lacosamida ARK								
BAIXO	160	1,55	0,049	3,1	0,049	3,1	0,070	4,5
MEIO	160	7,13	0,202	2,8	0,204	2,9	0,287	4,0
ALTO	160	14,94	0,450	3,0	0,445	3,0	0,664	4,4
Soro humano								
BAIXO	160	1,49	0,045	3,0	0,037	2,5	0,058	3,9
MEIO	160	7,10	0,175	2,5	0,217	3,1	0,283	4,0
ALTO	160	15,18	0,456	3,0	0,432	2,8	0,657	4,3

Substâncias Interferentes

Realizaram-se estudos de interferência usando o EP7-A2 de CLSI como orientação. Foram avaliadas concentrações clinicamente altas das seguintes substâncias potencialmente interferentes em soros com níveis conhecidos de lacosamida (2,0 e 15,0 µg/ml). Cada amostra foi analisada com o Ensaio de Lacosamida ARK em conjunto com um Controlo de Lacosamida em soro. As medições da lacosamida resultaram em erros de ≤10% na presença de substâncias interferentes aos níveis testados.

Substância interferente	Concentração interferente	Percentagem de Recuperação (%)	
		2,0 µg/ml Lacosamida	15,0 µg/ml Lacosamida
Albumina	12 g/dl	99,8	101,7
Bilirrubina (conjugada)	70 mg/dl	97,3	96,5
Bilirrubina (no conjugada)	70 mg/dl	101,1	98,3
Colesterol	600 mg/dl	95,8	100,1
Gamma globulina	12 g/dl	103,5	98,5
Hemoglobina	1000 mg/dl	101,0	101,6
Fator reumatóide	1000 UI/ml	97,3	96,8
Triglicéridos	1000 mg/dl	97,9	96,2
Ácido úrico	30 mg/dl	102,5	96,6

Especificidade

Metabolismo

A lacosamida é eliminada da circulação sistêmica primariamente pela excreção renal e pela biotransformação. Após administração oral e intravenosa de lacosamida, aproximadamente 95% da marca administrada foi recuperada na urina e menos de 0,5% nas fezes. A marca foi excretada principalmente como lacosamida não modificada (aproximadamente 40% da dose), como seu metabolito O-desmetil (aproximadamente 30%) e uma fracção polar de estrutura desconhecida (~ 20%). A exposição plasmática do maior metabolito humano, O-desmetil-lacosamida, é de aproximadamente 10% da lacosamida. Nenhuma actividade farmacológica é conhecida para este metabolito.^{1,12}

Metabolito

A reactividade cruzada do metabolito O-desmetil lacosamida (5,0 ug/ml ou 30,0 ug/ml) no Ensaio de Lacosamida ARK não era clinicamente significativa ($\leq 3,0\%$ de reactividade cruzada). A lacosamida (2,0 ug/ml ou 15,0 ug/ml em soro humano) foi testada na ausência e na presença do metabolito em concentrações mais elevadas do que o esperado sob condições normais.

O-desmetil lacosamida ($\mu\text{g/ml}$)	Lacosamida medida na ausência ou na presença de metabolito ($\mu\text{g/ml}$)			
	Lacosamida (2,0 $\mu\text{g/ml}$)		Lacosamida (15,0 $\mu\text{g/ml}$)	
	Metabolito ausente	Metabolito presente	Metabolito ausente	Metabolito presente
5,0	2,2	2,2	não experimentado	
30,0	não experimentado		15,5	16,4

Reatividade Cruzada

No Ensaio de Lacosamida ARK, os compostos listados abaixo não interferiram na presença de lacosamida (2,0 ug/ml e 15,0 ug/ml). Os níveis testados eram idênticos ou superiores para as máximas concentrações fisiológicas ou farmacológicas. As concentrações de lacosamida nas amostras contendo o interferente foram comparadas com o nível de lacosamida em um controlo de soro normal.

Concentração do	Composto testado ($\mu\text{g/ml}$)	Concentração do	Composto testado ($\mu\text{g/ml}$)
Acetaminofén	200	Lincomicina	1000
Acetazolamida	100	Mefenitoína	100
Ácido acetilsalicílico	1000	Mesoridazina	10
Amicacina	100	Meticilina	250
Amitriptilina	20	Naproxeno	600
Amoxapina	10	Neomicina	1000
Anfotericina B	100	Niacina	100
Ampicilina	100	Nitrazepam	20
Ácido ascórbico	100	Nortriptilina	20
Baclofeno	100	Olanzapina	10
Bupropiona	10	Oxcarbazepina	100
Cafeína	100	Paroxetina	10
Carbamazepina	100	2-fenil-2-etil-malonamida (PEMA)	1000
Cloranfenicol	250	Penicilina V	100
Clorpromazina	10	Perfenazina	100
Citalopram	10	Fenobarbital	200

Concentração do	Composto testado (µg/ml)	Concentração do	Composto testado (µg/ml)
Clobazam	100	Fenitoína	200
Clonazepam	10	Pregabalina	200
Ciclosporina A	40	Primidona	100
Diazepam	20	Procainamida	100
Digoxina	10	Proclorperazina	10
Doxepina	10	Ranitidina	100
Eritromicina	200	Rifampicina	100
Etanol	4000 (0,4%)	Risperidona	10
Etotoína	100	Sertralina	100
Etosuximida	250	Espectinomicina	100
Felbamato	250	Stiripentol	100
Fluoxetina	10	Sulfametoxazol	400
Furosemida	100	Teofilina	200
Gentamicina	100	Tioridazina	10
Haloperidol	10	Tobramicina	100
Heparina	200 U/ml	Tiagabina	200
Ibuprofeno	500	Topiramato	250
Imipramina	10	Trimetoprima	40
Kanamicina A	200	Ácido valproico	600
Gabapentina	200	Vancomicina	250
Lamotrigina	400	Vigabatrina	150
Levetiracetam	400	Zonisamida	400
Lidocaína	100		

13 Bibliografia

1. Informação para prescrição: 2010. VIMPAT[®] UCB Inc. Smyrna, GA.
2. Kellinghaus, C. 2009. Lacosamide as treatment for partial epilepsy: Mechanisms of action, pharmacology, effects, and safety. *Ther Clin Risk Manag* **5**:757–766.
3. Greenaway, C. et al. 2010 A high-performance liquid chromatography assay to monitor the new antiepileptic drug lacosamide in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* **32**:448– 452.
4. Johannessen, S. I. et al. 2003 Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* **25**:347–363.
5. 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.
6. Krasowski, M. 2010. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals (Basel)* **3**:1909–1935.

7. Brandt, C. and T. W. May. 2011 Therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs. *J Lab Med* **35**:161–169.
8. Chung, S. S. 2010. Lacosamide: new adjunctive treatment option for partial-onset seizures. *Expert Opin Pharmacother* **11**:1595–1602.
9. Markoula, S. et al. 2014 Lacosamide serum concentrations in adult patients with epilepsy: The Influence of Gender, Age, Dose, and Concomitant Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit* **36**:494–498.
10. Contin, M. and F. Albani. 2013 Lacosamide therapeutic monitoring in patients with epilepsy: Effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* **35**:849-52.
11. 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.
12. Bialer, M. et al. 2007 Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the eighth Eilat conference (Eilat VIII). *Epilepsy Res* **73**:1–52.

14 Marcas comerciais

ARK[™] é uma marca comercial da ARK Diagnostics, Inc.

Outros nomes de marcas ou produtos são marcas comerciais registadas dos seus respetivos titulares.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 EUA

Impresso nos EUA
Revisto em agosto de 2017
1600-0391-00PT Rev 01