ARK Diagnostics, Inc.

ARK™ *Levetiracetam II Assay*

Ova uputa o lijeku tvrtke ARK Diagnostics, Inc. za ARK Levetiracetam II Assay mora se pažljivo pročitati prije uporabe. Upute iz uputa o lijeku moraju se slijediti u skladu s tim. Pouzdanost rezultata testa ne može se jamčiti ako postoje odstupanja od uputa u ovoj uputi o lijeku.

Prijavite svaki ozbiljan incident koji se dogodio u vezi s proizvodom proizvođaču i odgovarajućem nadležnom tijelu, prema potrebi. Sažetak o sigurnosti i učinkovitosti dostupan je putem Eudameda (Europska baza podataka o medicinskim proizvodima), SRN: US-MF-000023925.

Služba za korisnike

ARK Diagnostics, Inc.

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

CE 2797

EC REP
Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

CH REP
MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Switzerland

Objašnjenje korištenih simbola

LOT	Šifra serije	YYYY-MM-DD	Upotrijebiti do / rok trajanja
REF	Kataloški broj		Proizvođač
EC REP	Ovlašteni zastupnik	CE 2797	CE oznaka s brojem prijavljenog tijela
IVD	In vitro dijagnostički medicinski proizvod		Ograničenje temperature
	Pogledajte upute za uporabu	R1 R2	Reagens 1 / reagens 2
Rx Only	Samo za uporabu na recept		

© 2026., ARK Diagnostics, Inc.

Komplet reagensa REF **5070-0001-00**
5070-0001-01

1 Naziv

ARK™ ***Levetiracetam II Assay***

2 Namjena

ARK Levetiracetam II Assay je homogeni enzimski imunološki test namijenjen kvantitativnom određivanju levetiracetama u ljudskom serumu ili plazmi na automatiziranim analizatorima kliničke kemije. Koncentracije levetiracetama mogu se upotrijebiti kao pomoć u zbrinjavanju bolesnika liječenih levetiracetamom.

3 Sažetak i objašnjenje testa

Levetiracetam (KEPPRA®, (S)-α-etil-2-okso-1-pirolidin acetamid) je antikonvulzivni lijek odobren za primjenu kao pomoćna terapija u liječenju epilepsije.[1]

4 Načela postupka

ARK Levetiracetam II Assay je homogeni imunološki test koji se temelji na nadmetanju između lijeka u uzorku i levetiracetama označenog enzimom glukoza-6-fosfat dehidrogenaza (G6PDH) za vezivanje na reagens protutijela. Budući da se potonji veže na protutijelo, aktivnost enzima se smanjuje. U prisutnosti lijeka iz uzorka, enzimska aktivnost se povećava i izravno je povezana s koncentracijom lijeka. Aktivni enzim pretvara koenzim nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) u NADH koji se mjeri spektrofotometrijski kao brzina promjene apsorpcije. Endogeni serum G6PDH ne utječe na rezultate jer koenzim NAD funkcionira samo s bakterijskim enzimom koji se upotrebljava u testu.

5 Reagensi

REF	Opis proizvoda	Količina/volumen
5070-0001-00	**ARK Levetiracetam II Assay** **Reagens R1 – protutijelo/supstrat** Monoklonsko antitijelo kunića na levetiracetam, glukoza-6-fosfat, nikotinamid adenin dinukleotid, goveđi serumski albumin, konzervansi i stabilizatori	1 x 28 ml
	Reagens R2 – enzim Levetiracetam označen bakterijskim G6PDH-om, pufer, goveđi serumski albumin, konzervansi i stabilizatori	1 x 14 ml

REF	Opis proizvoda	Količina/volumen
5070-0001-01	**ARK Levetiracetam II Assay** **Reagens R1 – protutijelo/supstrat** Monoklonsko antitijelo kunića na levetiracetam, glukoza-6-fosfat, nikotinamid adenin dinukleotid, goveđi serumski albumin, konzervansi i stabilizatori	1 x 115 ml
	Reagens R2 – enzim Levetiracetam označen bakterijskim G6PDH-om, pufer, goveđi serumski albumin, konzervansi i stabilizatori	1 x 58 ml

Rukovanje reagensom i njegovo skladištenje

Reagensi ARK Levetiracetam II Assay isporučuju se u tekućem stanju, spremni za uporabu i mogu se upotrijebiti izravno iz hladnjaka. Kada se ne upotrebljavaju, reagensi se moraju čuvati na 2 – 8 °C (36 – 46 °F), u uspravnom položaju i s čvrsto zatvorenim poklopcima vijaka. Ako se čuvaju prema uputama, reagensi su stabilni do isteka roka trajanja otisnutog na naljepnici. Ne zamrzavati reagense. Izbjegavajte dugotrajno izlaganje temperaturama iznad 32 °C (90 °F). **Nepravilno skladištenje reagensa može utjecati na učinkovitost testa.**

Produkti ARK Levetiracetam II Assay sadrže ≤ 0,09 % natrijevog azida. Kao mjeru opreza, zahvaćeni cjevovod, uključujući instrumente, treba adekvatno isprati vodom kako bi se ublažilo potencijalno nakupljanje eksplozivnih metalnih azida. Nije potrebno posebno rukovanje drugim komponentama testa.

6 Upozorenja i mjere opreza

- Za in vitro dijagnostičku uporabu**.** Samo za laboratorijsku profesionalnu uporabu.
- Samo za uporabu na recept. *Oprez: američki savezni zakon ograničava prodaju ovog proizvoda od strane ili po nalogu licenciranog stručnjaka.*
- Reagensi R1 i R2 dostupni su kao odgovarajući komplet i ne smiju se međusobno zamjenjivati s reagensima iz različitih brojeva serija.

7 Prikupljanje uzoraka i priprema za analizu

- Svaki laboratorij odgovoran je za isporuku valjanog uzorka za analizu prema svojim postupcima kvalitete.
- Potreban je serum ili plazma. Za dosljednost je dobra praksa uporaba iste matrice uzorka za pojedine pacijente. Uzorak u stabilnom stanju, najniže koncentracije (prije doze), općenito se smatra najdosljednijim za terapijsko praćenje levetiracetama. Potrebno je zabilježiti vrijeme vađenja krvi od posljednje doze.

- Ne može se upotrijebiti puna krv. Sljedeći antikoagulansi mogu se upotrijebiti s ovim testom.
    - Natrijev heparin
    - Litijev heparin
    - Kalijev EDTA
- **Obradite krv što je prije moguće nakon prikupljanja kako biste pripremili serum ili plazmu jer može doći do hidrolize levetiracetama kod produljene prisutnosti pune krvi.[2-3]**
- Prikupljanje krvi mora se izvesti epruvetama kompatibilnim za primjenu s terapijskim praćenjem lijeka (TDM).
- Pridržavajte se preporuka proizvođača epruveta za prikupljanje, obradu i centrifugiranje.
- CLSI dokument GP44-A4 opisuje postupke za svođenje artefakata na minimum zbog prikupljanja uzoraka i rukovanja za uobičajena laboratorijska ispitivanja.[4]
- Ne izazivati pjenjenje i izbjegavati ponovno zamrzavanje i odmrzavanje kako bi se očuvala cjelovitost uzorka od trenutka prikupljanja do vremena analize.
- Fibrin, crvene krvne stanice i druge čestice mogu prouzročiti pogrešan rezultat. Osigurajte odgovarajuću centrifugaciju.
- Prisutnost mjehurića ili pjene na uzorcima može dovesti do kratke isporuke uzorka i pogrešnih rezultata.
- Svaki laboratorij treba pregledati dostupnu literaturu i interne podatke o stabilnosti uzorka.
- Na temelju studija koje je provela tvrtka ARK Diagnostics, razjašnjeni uzorci mogu se čuvati do tjedan dana na temperaturi od 2 do 8 °C. Ako će ispitivanje biti odgođeno više od tjedan dana, uzorke treba čuvati zamrznute (≤ -10 °C) do četiri tjedna prije ispitivanja. Treba paziti da se ograniči broj ciklusa zamrzavanja i odmrzavanja.
- **Postupajte sa svim uzorcima pacijenata kao da su potencijalno zarazni.**

8 Postupak

Isporučeni materijali
ARK Levetiracetam II Assay – **REF** 5070-0001-00 ili 5070-0001-01

Potrebni materijali – isporučuju se odvojeno
ARK Levetiracetam II Calibrator – **REF** 5070-0002-00
Kontrole kvalitete – ARK Levetiracetam II Control– **REF** 5070-0003-00

Instrumenti
Reagensi R1 i R2 možda će se morati prenijeti u spremnike reagensa specifične za analizator prije uporabe. Izbjegavajte unakrsnu kontaminaciju R1 i R2. Prikladni su mnogi automatizirani analizatori kliničke kemije s fotometrijskim određivanjem brzine pri 340 nm. Pogledajte aplikacijski list specifičan za analizator za programiranje ARK Levetiracetam II Assay, koji je dostupan kod vašeg distributera ili Službe za korisnike tvrtke ARK. Listovi protokola primjene koji su kategorizirani prema CLIA-i ili nose oznaku CE provjereni su od strane proizvođača. Laboratorij je odgovoran za provođenje svih odgovarajućih potvrdi za uporabu testa s drugim postavkama ili analizatorima.

Za svakodnevno održavanje pogledajte priručnik za rukovanje određenim instrumentima.

Redoslijed ispitivanja
Da biste pokrenuli ili umjerili test, pogledajte priručnik za rukovanje određenim instrumentom.

Umjeravanje
Izvršite postupak potpunog umjeravanja (u 6 točaka) pomoću umjerivača A, B, C, D, E i F ARK Levetiracetam II Calibrators. Pokrenite umjerivače u dva primjerka. Umjeravanje je potrebno sa svakim novim brojem serije kompleta reagensa. Provjerite krivulju umjeravanja s najmanje dvije razine kontrole kvalitete prema utvrđenom planu osiguranja kvalitete laboratorija.

Kada ponovno umjeriti
- Kada god se upotrebljava nova serija reagensa.
- Kada god je to naznačeno rezultatima kontrole kvalitete.
- Kada god to zahtijevaju standardni laboratorijski protokoli.

Kontrola kvalitete (QC)
Laboratoriji trebaju uspostaviti postupke kontrole kvalitete za ARK Levetiracetam II Assay. Svi zahtjevi za kontrolu kvalitete i ispitivanje trebaju se provoditi u skladu s lokalnim, državnim i/ili saveznim propisima ili zahtjevima za akreditaciju.

Dobra laboratorijska praksa preporučuje da se najmanje dvije razine (niske i visoke medicinske točke odlučivanja) kontrole kvalitete ispituju svaki dan kada se testiraju uzorci pacijenata i svaki put kada se provodi umjeravanje. Pratite kontrolne vrijednosti za sve trendove ili pomake. Ako se otkriju bilo kakvi trendovi ili pomaci ili ako se kontrola ne oporavi unutar navedenog raspona, pregledajte sve radne parametre u skladu s postupcima kvalitete vašeg kliničkog laboratorija. Za daljnju pomoć obratite se Službi za korisnike.

9 Rezultati

Jedinice rezultata navedite u µg/mL ili µmol/L. Da biste pretvorili rezultate iz µg/ml levetiracetama u µmol/L levetiracetama, pomnožite µg/ml s 5,88. Vrijednost levetiracetama iz ovog testa treba upotrijebiti zajedno s drugim kliničkim informacijama. Pogledajte priručnik za rukovanje određenim instrumentom za sve kodove pogrešaka rezultata.

10 Ograničenja postupka

Ovaj je test namijenjen samo za uporabu sa serumom ili plazmom. Pogledajte odjeljak „**Prikupljanje uzoraka i priprema za analizu**". Općenito je dobra praksa dosljedno upotrebljavati istu metodu (kao i matricu) za individualnu brigu o pacijentima zbog potencijala varijabilnosti između metoda. Pogledajte odjeljak „**Očekivane vrijednosti**" u nastavku.

Brivaracetam (Briviact®)[5] utječe na mjerenja levetiracetama (Keppra®) u testu ARK Levetiracetam II. Pacijenti koji se podvrgavaju promjeni terapije lijekovima koja uključuje Keppru i Briviact ne smiju se nadzirati na levetiracetam s pomoću testa ARK ako postoji mogućnost da su ti lijekovi istodobno prisutni u cirkulaciji.

11 Očekivane vrijednosti

Referentni raspon za levetiracetam nije dobro utvrđen. Predloženi su referentni rasponi za kontrolu napadaja koji uključuju najniže koncentracije u serumu/plazmi od 6 do 46 µg/ml (od 35 do 270 µmol/l)[6-11] ili od 10 do 40 µg/ml (od 59 do 235 µmol/l), uključujući razinu laboratorijskog upozorenja na 50 µg/ml (294 µmol/l).[12] Međutim, ti rasponi nisu potvrđeni odgovarajućim kontroliranim ispitivanjima i općenito odnos između tih koncentracija u serumu i kliničkog učinka nije dobro definiran. Koncentracije levetiracetama treba upotrebljavati zajedno s informacijama dostupnim iz kliničkih procjena i drugih dijagnostičkih postupaka. Na razine levetiracetama u cirkulaciji (koncentracije u serumu krvi) mogu utjecati sukladnost[13], bubrežna funkcija[14], trudnoća[15], interakcije između lijekova i vrijeme uzimanja uzorka. Nadalje, klinički učinak tih koncentracija u serumu može se dodatno promijeniti promjenama u progresiji težine bolesti i dodavanjem ili ukidanjem istodobno primijenjenih lijekova koji mogu farmakodinamički stupiti u interakciju s cirkulirajućim razinama levetiracetama.

Navedeni referentni raspon koncentracija lijeka trebao bi podrazumijevati samo donju granicu ispod koje je relativno malo vjerojatno da će doći do terapijskog odgovora i gornju granicu iznad koje je relativno vjerojatno da će doći do toksičnosti u specifičnim ispitivanim populacijama pacijenata. Općenito, liječnici koji se koriste referentnim rasponima poput ovih trebaju biti svjesni da, zbog individualnih varijacija, pacijenti mogu postići terapijsku korist s koncentracijama lijeka u serumu izvan tih raspona

i mogu doživjeti toksičnost s razinama ispod donje granice referentnog raspona. Vrijeme uzorkovanja treba standardizirati tako da se najniže koncentracije u serumu mjere neposredno prije sljedeće doze, po mogućnosti ujutro.

12 Specifične karakteristike performansi

Svaki laboratorij odgovoran je za provjeru performansi pomoću parametara instrumenta utvrđenih za njihov analizator. Sljedeće karakteristike performansi dobivene su na sustavu automatskog analizatora kliničke kemije Beckman Coulter AU680®.

Osjetljivost

Granica kvantifikacije (LOQ)

LOQ ARK Levetiracetam II Assay određen je prema CLSI EP17-A i definiran je kao najniža koncentracija za koju je uočena prihvatljiva preciznost i oporavak između testova (≤ 20 % CV s ±15 % oporavka). Utvrđeno je da LOQ iznosi 2,0 µg/ml i može ovisiti o performansama specifičnim za analizator.

Raspon mjerenja

Analitički raspon mjerenja testa je od 2,0 do 100,0 µg/ml. Protokol ručnog razrjeđivanja nije potvrđen kako bi se omogućila mjerenja koncentracija iznad mjernog raspona.

Prijavite rezultate ispod ovog raspona kao < 2,0 µg/ml ili ispod donjeg LOQ-a specifičnog za analizator utvrđenog u vašem laboratoriju (ovisno o tome što je više). Prijavite rezultate iznad ovog raspona kao > 100,0 µg/ml ili iznad gornjeg LOQ-a specifičnog za analizator utvrđenog u vašem laboratoriju (ovisno o tome što je niže).

Oporavak

Točnost (analitički oporavak) je provedena dodavanjem koncentriranog lijeka levetiracetama u ljudski serum negativan na levetiracetam. Osnovni koncentrat levetiracetama visoke čistoće dodan je volumetrijski ljudskom serumu negativnom na levetiracetam, što predstavlja koncentracije lijeka u cijelom rasponu testa. Šest ponavljanja svakog uzorka testirano je na automatiziranom analizatoru kliničke kemije. Rezultati su prosječni i uspoređeni s izračunatom ciljnom koncentracijom i postotkom oporavka. Rezultati su prikazani u nastavku.

$$\text{Postotak oporavka} = 100 \times \frac{\text{Srednja vrijednost oporavljene koncentracije}}{\text{Teoretska koncentracija}}$$

Teoretska koncentracija (µg/mL)	Srednja vrijednost oporavljene koncentracije (µg/mL)	Postotak Oporavak
2,0	1,9	95,0
4,0	3,9	97,5
10,0	9,8	98,0
20,0	20,1	100,5
45,0	46,2	102,6
80,0	77,8	97,3
100,0	100,3	100,3

Linearnost

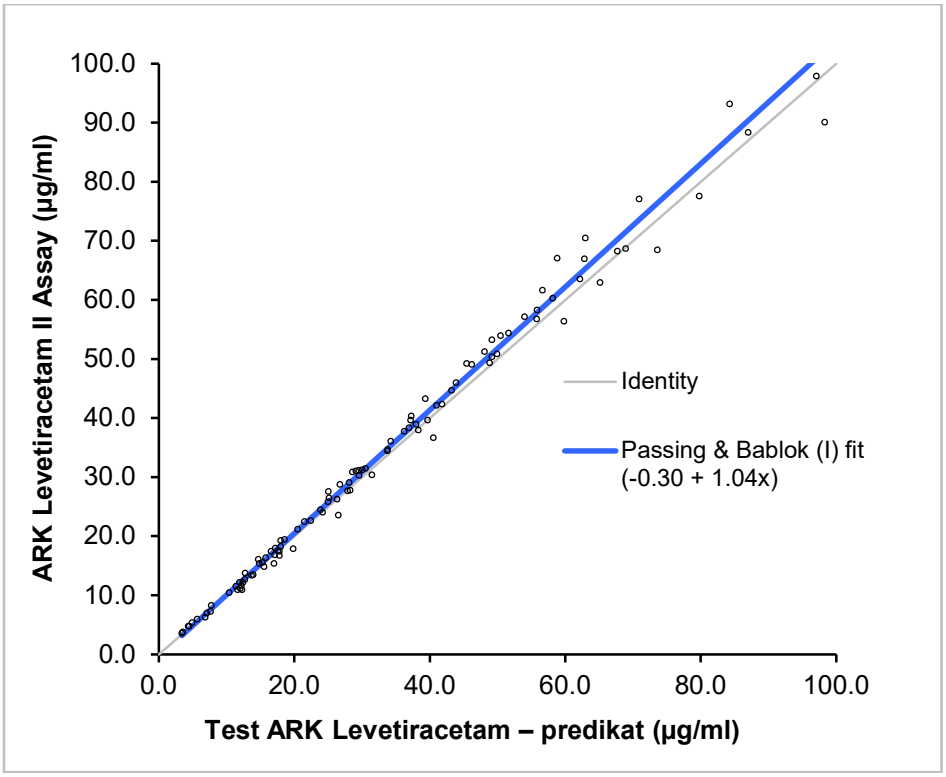
Provedena su ispitivanja linearnosti kako je predloženo u CLSI protokolu EP6-A. Pripremljen je uzorak seruma od 100,0 µg/ml i izvršeno je razrjeđivanje proporcionalno ljudskom serumu negativnom na levetiracetam. Koncentracije levetiracetama kretale su se u rasponu od 2,0 do 100,0 µg/ml. Linearnost pri specifičnim razrjeđenjima smatrala se prihvatljivom ako je postotna razlika iznosila ±10 % između predviđenih regresijskih vrijednosti 1. i 2. reda ili ±15 % ispod 3,0 µg/ml. Dokazan je linearni odnos između 2,0 i 100,0 µg/ml. Rezultati su prikazani u nastavku.

Procijenjena vrijednost (µg/mL)	Rezultati (µg/mL)	Predviđeni rezultati 1. reda	Predviđeni rezultati 2. reda	Postotak razlike
0,0	0,1	NP	NP	NP
2,0	1,88	2,01	2,23	11,2
3,0	3,2	3,04	3,22	5,9
4,0	3,9	4,07	4,20	3,3
6,0	6,1	6,13	6,17	0,7
10,0	11,0	10,25	10,10	-1,5
20,0	20,0	20,56	19,84	-3,5
40,0	42,0	41,18	39,03	-5,2
60,0	62,1	61,80	57,82	-6,4
80,0	78,9	82,42	76,21	-7,5
100,0	105,4	103,03	94,20	-8,6

Usporedba metoda

Korelacijska ispitivanja provedena su pomoću CLSI protokola EP9-A2. Rezultati ARK Levetiracetam II Assay provedenog na modelu Beckman Coulter AU680 uspoređeni su s rezultatima predikatnog ARK Levetiracetam Assay provedenog na modelu Roche/Hitachi 917. Koncentracije levetiracetama kretale su se u rasponu od 3,4 µg/ml do 98,3 µg/ml. Rezultati regresijske analize Passing-Bablok [16] za ispitivanje prikazani su u nastavku (s granicama pouzdanosti od 95 %).

Nagib	1,04	(od 1,03 do 1,06)
y-odsječak	-0,30	(od -0,78 do 0,11)
Koeficijent korelacije (r^2)	0,99	(od 0,985 do 0,993)
Broj uzoraka	104	



Preciznost

Preciznost je utvrđena kako je to opisano u CLSI protokolu EP5-A3. U ispitivanju su upotrijebljene kontrole na tri razine i tri uzorka ljudskog seruma koji su sadržavali levetiracetam. Svaka razina ispitivana je u četverostrukom uzorku dva puta dnevno tijekom 20 dana. Svaka dnevna provedba bila je u međusobnom razmaku od najmanje dva sata. Izračunati su rezultati tijekom provedbe, između dana, ukupni SD i postotak CV-ova. Rezultati su prikazani u nastavku. Kriteriji prihvatljivosti: ≤10 % ukupnog CV-a.

			Tijekom provedbe		**Između dana**		**Ukupni**	
uzorak	**N**	**Srednja vrijednost (µg/mL)**	**SD**	**CV (%)**	**SD**	**CV (%)**	**SD**	**CV (%)**
ARK Levetiracetam II Control								
NISKO	160	7,6	0,16	2,1	0,09	1,2	0,18	2,3
SREDNJE	160	30,5	0,45	1,5	0,34	1,1	0,60	2,0
VISOKO	160	75,7	1,41	1,9	0,99	1,3	2,19	2,9
Ljudski serum								
NISKO	160	7,7	0,11	1,4	0,06	0,8	0,12	1,6
SREDNJE	160	32,6	0,47	1,4	0,34	1,1	0,61	1,9
VISOKO	160	80,5	1,62	2,0	0,80	1,0	1,79	2,2

Interferirajuće tvari

Ispitivanja interferencije provedena su s pomoću CLSI protokola EP7-A3 kao smjernice. Procijenjene su klinički visoke koncentracije sljedećih potencijalno interferirajućih tvari u serumu s poznatim razinama levetiracetama (približno 15 i 50 µg/ml). Svaki uzorak ispitan je pomoću ARK Levetiracetam II Assay, zajedno s kontrolom levetiracetama u serumu. Mjerenje levetiracetama za rezultat je imalo pogrešku ≤10 % u prisutnosti interferirajućih tvari na ispitivanim razinama.

		Postotak oporavka	
Interferirajuća tvar	**Interferirajuća koncentracija**	**15 µg/ml levetiracetam**	**50 µg/ml levetiracetam**
Ljudski albumin	12 g/dl	98,7	99,9
Bilirubin – konjugirani	72 mg/dl	100,2	100,9
Bilirubin – nekonjugirani	72 mg/dl	101,7	97,1

Kolesterol	620 mg/dl	94,9	100,8
Ljudski gama-globulin	12 g/dl	102,7	98,7
Hemoglobin	1050 mg/dl	100,9	95,8
Reumatoidni faktor	1080 IU/ml	98,8	94,5
Trigliceridi	1670 mg/dl	98,6	95,9
Mokraćna kiselina	30 mg/dl	91,0	98,8

Specifičnost

Levetiracetam se hidrolizira u svoj glavni metabolit, 2-pirolidon-N-butiričnu kiselinu (ucb L057) i dva sporedna metabolita.[3] Ostali lijekovi koji se rutinski primjenjuju s levetiracetamom i antiepileptičkim lijekovima također su ispitani kako bi se utvrdilo utječu li ti spojevi na kvantifikaciju koncentracija levetiracetama s pomoću ARK Levetiracetam II Assay. Visoke razine ovih spojeva dodane su u skupne uzorke seruma koji sadrže niske (15 µg/ml) i visoke (50 µg/ml) terapijske razine levetiracetama. Uzorci su analizirani i uspoređene su koncentracije levetiracetama u uzorcima koji sadrže interferirajuću tvar s kontrolnim serumom.

Metaboliti

Metabolit ucb L057 ispitan je na unakrsnu reaktivnost.

Metabolit	ucb L057 (µg/mL)	Postotak Unakrsna reaktivnost		Postotak interferencije	
		Levetiracetam 15 µg/mL	Levetiracetam 50 µg/mL	Levetiracetam 15 µg/mL	Levetiracetam 50 µg/mL
ucb L057: *2-pirolidon-N-maslačna* kiselina	250,0	0,0	0,0	0,8	0,1

Interferencija s lijekom

Zbog strukturnih sličnosti, brivaracetam (Briviact®) značajno unakrsno reagira u ARK Levetiracetam II Assay. Mjerenja levetiracetama ne smiju se provoditi s ARK testom kada su oba lijeka prisutna u cirkulaciji.

Selektivna protutijela na levetiracetam nisu imala unakrsnu reakciju s drugim ispitivanim antiepilepticima ili istodobno primijenjenim lijekovima. Visoka koncentracija svakog spoja dodana je u normalni ljudski serum s poznatim razinama levetiracetama (približno 15 i 50 µg/ml) i testirana zajedno s kontrolom levetiracetama u serumu. Mjerenje levetiracetama

rezultiralo je pogreškom od ≤10 % u prisutnosti spojeva lijeka na ispitivanim razinama.

Koncentracija	spoja (µg/mL)	Koncentracija	spoja (µg/mL)
Acetaminofen	500	Nortriptilin	20
Acetilsalicilna kiselina	1000	Okskarbazepin	50
Amitriptilin	20	Fenobarbital	200
Kofein	100	Fenitoin	200
Karbamazepin	120	Primidon	100
Klonazepam	50	Probenecid	600
Ciklosporin A	40	Salicilna kiselina	500
Diazepam	50	Sulfametoksazol	400
Digoksin	40	Sulfisoksazol	400
Eritromicin	200	Teofilin	250
Etosuksimid	250	Tiagabin	200
Felbamat	250	Topiramat	250
Gabapentin	100	Trimetoprim	40
Heparin	200 jedinica/ml	Valproatna kiselina	500
Hidroklorotiazid	20	Verapamil	100
Ibuprofen	500	Vigabatrin	150
Lamotrigin	250	Varfarin	250
Naproksen	500	Zonisamid	250

13 Reference

1. KEPPRA®. Informacije o propisivanju (KEPPRA tablete, KEPPRA XR™, KEPPRA oralna otopina i KEPPRA injekcija), ucb, Inc., Smyrna, GA (www.keppra.com).
2. Patsalos, P. N. et al. 2006. In situ metabolism of levetiracetam in blood of patients with epilepsy. *Epilepsia* **47**:1818-1821.
3. Benedetti, M. S. et al. 2003. Pharmoacokinetics and metabolism of ^{14}C-levetiracetam, a new antiepileptic agent, in health volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* **59**:621-630.
4. CLSI. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI dokument GP44-A4. Wayne, PA: Institut za kliničke i laboratorijske standarde; 2010.
5. Briviact®. 2016. Prescribing Information. UCB, Inc. (Smyrna, GA).
6. Leppik, I. E. et al. 2002. Effective levetiracetam doses and serum concentrations: Age effects. *Epilepsia* **43** (Suppl 7):240.

7. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*. **25**:347-363.
8. Splinter, M. Y. 2005. Pharmacokinetic properties of new antiepileptic drugs. *Journal Of Pharmacy Practice* **18**:444–460.
9. Lancelin, F. et al. 2007. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam by high-performance liquid chromatography with photodiode array ultraviolet detection: Preliminary observations on correlation between plasma concentration and clinical response in patients with refractory epilepsy. *Ther Drug Monit*. **29**:576-583.
10. 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.
11. Patsalos, P. N. et al. 2018. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update. *Ther Drug Monit* **40**:526-548.
12. Hiemke, C. et al. 2018. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* **51**:9-62.
13. Johannessen Landmark, C. et al. 2019. Long-term follow-up with therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* **155**, 106148.
14. Mendoza Aguilera, M. et al. 2020. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in daily clinical practice: high-performance liquid chromatography versus immunoassay. *Eur J Hosp Pharm* **27**, 2–6.
15. Arfman, I. J. et al. 2020. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin. Pharmacokinet.* **59**, 427–445.
16. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. 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**(11):783-790.

14 Zaštitni znakovi

ARK™ je zaštitni znak tvrtke **ARK** Diagnostics, Inc.

Ostali nazivi robnih marki ili proizvoda zaštitni su znakovi njihovih vlasnika.
Patent SAD-a br. 8.168.756

ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revidirano u rujnu 2026
1600-1065-00HR Rev 09