ARK Diagnostics, Inc.

ARK™ *Levetiracetam II Assay*

Tento příbalový leták společnosti ARK Diagnostics, Inc. pro ARK Levetiracetam II Assay si musíte před použitím pečlivě přečíst. Pokyny pro příbalovou informaci je třeba dodržovat odpovídajícím způsobem. Spolehlivost výsledků testu nelze zaručit, pokud existují nějaké odchylky od pokynů v této příbalové informaci.

Každou závažnou nehodu, ke které došlo v souvislosti s prostředkem, nahlaste výrobci a případně příslušnému orgánu. Shrnutí bezpečnosti a funkčnosti je k dispozici prostřednictvím databáze Eudamed (Evropská databáze zdravotnických prostředků), SRN: US-MF-000023925.

Zákaznický servis

ARK Diagnostics, Inc.

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

CE 2797

EC REP
Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

CH REP
MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Switzerland

Klíč k použitým symbolům

LOT	Kód dávky	YYYY-MM-DD	Spotřebujte do / Datum expirace
REF	Katalogové číslo		Výrobce
EC REP	Autorizovaný zástupce	CE 2797	Značka CE s číslem oznámeného subjektu
IVD	Diagnostický zdravotnický prostředek in vitro		Teplotní omezení
	Přečtěte si návod k použití	R1 R2	Činidlo 1 / Činidlo 2
Rx Only	Použití pouze na lékařský předpis		

© 2026, ARK Diagnostics, Inc.

Sada činidel REF 5070-0001-00
5070-0001-01

1 Jméno

ARK™ ***Levetiracetam II Assay***

2 Zamýšlené použití

ARK Levetiracetam II Assay je homogenní enzymový imunotest určený pro kvantitativní stanovení levetiracetamu v lidském séru nebo plazmě na automatizovaných klinických chemických analyzátorech. Koncentrace levetiracetamu mohou být použity jako pomůcka při léčbě pacientů léčených levetiracetamem.

3 Souhrnné informace a vysvětlení testu

Levetiracetam (KEPPRA®, (S) -α-etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid) je antikonvulzivní léčivo schválené pro použití jako doplňková léčba při léčbě epilepsie.[1]

4 Principy postupu

ARK Levetiracetam II Assay je homogenní imunoanalýza založená na konkurenci mezi léčivem ve vzorku a levetiracetamem označeným enzymem glukóza-6-fosfátdehydrogenáza (G6PDH) pro vazbu na protilátkové činidlo. Jakmile se protilátka naváže, enzymová aktivita klesá. V přítomnosti léčiva ze vzorku se aktivita enzymu zvyšuje a je přímo související s koncentrací léčiva. Aktivní enzym převádí koenzym nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) na NADH, který se měří spektrofotometricky jako rychlost změny absorbance. Endogenní sérum G6PDH neinterferuje s výsledky, protože koenzym NAD funguje pouze s bakteriálním enzymem použitým v testu.

5 Činidla

REF	Popis produktu	Množství/objem
5070-0001-00	**ARK Levetiracetam II Assay** **Činidlo R1 – protilátka/substrát** Králičí monoklonální protilátka proti levetiracetamu, glukóza-6-fosfátu, nikotinamid adenin dinukleotidu, bovinnímu sérovému albuminu, konzervačním látkám a stabilizátorům	1 × 28 ml
	Činidlo R2 – Enzym Levetiracetam značený bakteriálním G6PDH, pufrem, bovinním sérovým albuminem, konzervačními látkami a stabilizátory	1 × 14 ml

REF	Popis produktu	Množství/objem
5070-0001-01	**ARK Levetiracetam II Assay** **Činidlo R1 – protilátka/substrát** Králičí monoklonální protilátka proti levetiracetamu, glukóza-6-fosfátu, nikotinamid adenin dinukleotidu, bovinnímu sérovému albuminu, konzervačním látkám a stabilizátorům	1 × 115 ml
	Činidlo R2 – Enzym Levetiracetam značený bakteriálním G6PDH, pufrem, bovinním sérovým albuminem, konzervačními látkami a stabilizátory	1 x 58 ml

Manipulace a skladování

Reakční činidla ARK Levetiracetam II Assay jsou dodávána tekutá, připravená k použití a lze je použít přímo z chladničky. Pokud se reakční činidla nepoužívají, musí být skladována při teplotě 2–8 °C (36–46 °F), ve svislé poloze a se šroubovacími uzávěry pevně uzavřenými. Pokud jsou činidla skladována podle pokynů, jsou stabilní až do data expirace vytištěného na štítku. Reakční činidla nezmrazujte. Vyhněte se dlouhodobému vystavení teplotám nad 32 °C (90 °F). **Nesprávné skladování činidel může ovlivnit funkčnost testu.**

Produkty ARK Levetiracetam II obsahují ≤0,09 % azidu sodného. Jako preventivní opatření by měla být postižená instalace včetně přístrojů adekvátně propláchnuta vodou, aby se zmírnila potenciální akumulace výbušných azidů kovů. Pokud jde o jiné součásti testu, nevyžaduje se žádná zvláštní manipulace.

6 Varování a bezpečnostní opatření

- Pro diagnostické použití in vitro**.** Určeno pouze pro profesionální použití v laboratoři.
- Pouze k použití na lékařský předpis. *Upozornění: Federální zákon USA omezuje prodej tohoto zařízení pouze na lékaře s příslušnou licencí nebo jen na jeho objednávku.*
- Činidla R1 a R2 jsou dodávána jako odpovídající sada a neměla by být zaměňována s činidly z různých čísel dávek.

7 Odběr a příprava vzorků pro analýzy

- Každá laboratoř je odpovědná za dodání platného vzorku pro analýzu podle svých postupů zajištění kvality.
- Je vyžadováno sérum nebo plazma. Pro konzistenci je vhodným postupem použití stejné matrice vzorků pro jednotlivé pacienty. Rovnovážný, průměrný vzorek (před dávkou) je obecně přijímán jako nejkonzistentnější pro terapeutické monitorování levetiracetamu. Je třeba zaznamenat čas odběru krve od poslední dávky.

- Plnou krev nelze použít. K tomuto testu lze použít následující antikoagulancia.
    - Heparin sodný
    - Heparin lithný
    - Draslík EDTA
- **Zpracujte krev co nejdříve po odběru, abyste připravili sérum nebo plazmu, protože hydrolýza levetiracetamu může nastat v prodloužené přítomnosti plné krve.[2-3]**
- Odběr krve musí být prováděn s odběrovými zkumavkami kompatibilními pro použití s terapeutickým monitorováním léčiv (TDM).
- Dodržujte doporučení výrobce odběrné zkumavky pro sběr, zpracování a centrifugaci.
- Dokument CLSI GP44-A4 nastiňuje postupy pro minimalizaci artefaktů v důsledku odběru vzorků a manipulace pro běžné laboratorní testy.[4]
- Nevyvolávejte pěnění a vyhněte se opakovanému zmrazování a rozmrazování, aby byla zachována integrita vzorku od okamžiku jeho odběru až do doby, kdy je testován.
- Fibrin, červené krvinky a další částice mohou způsobit chybný výsledek. Zajistěte adekvátní centrifugaci.
- Přítomnost bublin nebo pěny na vzorcích může vést k dodání krátkého vzorku a chybným výsledkům.
- Každá laboratoř by měla konzultovat dostupnou literaturu a interní údaje týkající se stability vzorku.
- Na základě studií provedených společností ARK Diagnostics mohou být vyčištěné vzorky skladovány až jeden týden při teplotě 2 až 8 °C. Pokud se testování zpozdí o více než jeden týden, vzorky by měly být skladovány zmrazené (≤ -10 °C) až čtyři týdny před testováním. Je třeba dbát na omezení počtu cyklů zmrazování a rozmrazování.
- **Se všemi vzorky pacientů zacházejte, jako by byly potenciálně infekční.**

8 Postup

Poskytnuté materiály
ARK Levetiracetam II Assay – **REF** 5070-0001-00 nebo 5070-0001-01

Požadované materiály – poskytovány samostatně
ARK Levetiracetam II Calibrator – **REF** 5070-0002-00
Kontrola kvality – ARK Levetiracetam II Control – **REF** 5070-0003-00

Nástroje
Před použitím může být nutné přenést činidla R1 a R2 do nádob na činidla specifických pro analyzátor. Zabraňte křížové kontaminaci R1 a R2. Mnoho automatizovaných klinických chemických analyzátorů s fotometrickým stanovením rychlosti při 340 nm je vhodných. Pro naprogramování ARK Levetiracetam II Assay nahlédněte do aplikačního

listu specifického pro analyzátor, který je k dispozici u vašeho distributora nebo zákaznického servisu ARK. Aplikační protokoly, které byly kategorizovány cLIA nebo nesou označení CE, byly ověřeny výrobcem. Laboratoř je odpovědná za provedení všech vhodných validací pro použití testu s jinými nastaveními nebo analyzátory.

Informace o každodenní údržbě naleznete v provozní příručce specifické pro daný přístroj.

Sekvence testování
Chcete-li zahájit nebo kalibrovat test, přečtěte si návod k obsluze specifický pro daný přístroj.

Kalibrace
Proveďte úplný kalibrační postup (6 bodů) pomocí ARK Levetiracetam Calibrators II A, B, C, D, E a F; cyklus kalibrátoru proveďte dvakrát. Kalibrace je nutná pro každé nové číslo dávky sady činidel. Ověřte kalibrační křivku nejméně dvěma úrovněmi kontroly kvality podle zavedeného plánu zajištění kvality laboratoře.

Kdy provést rekalibraci
- Kdykoli použijete nové číslo dávky činidel
- Kdykoli to naznačují výsledky kontroly kvality
- Kdykoli to vyžadují standardní laboratorní protokoly

Kontrola kvality (QC)
Laboratoře by měly stanovit postupy kontroly kvality pro ARK Levetiracetam II Assay. Všechny požadavky na kontrolu kvality a testování by měly být prováděny v souladu s místními, státními a/nebo federálními předpisy nebo akreditačními požadavky.

Správná laboratorní praxe naznačuje, že každý den se testují nejméně dvě úrovně kontroly kvality vzorků pacientů (nízké a vysoké lékařské rozhodovací položky) a pokaždé se provádí kalibrace. Sledujte kontrolní, zda nevykazují nějaké trendy nebo posuny. Pokud jsou zjištěny jakékoliv trendy nebo posuny nebo pokud se kontrola neobnoví ve stanoveném rozsahu, zkontrolujte všechny provozní parametry podle postupů kvality vaší klinické laboratoře. Obraťte se na zákaznický servis pro další pomoc.

9 Výsledky

Jednotky hlášení výsledku jako µg/ml nebo µmol/l. Chcete-li převést výsledky z µg/ml levetiracetamu na µmol/l levetiracetamu, vynásobte µg/ml koeficientem 5,88. Hodnota levetiracetamu z tohoto testu by měla být použita ve spojení s dalšími klinickými informacemi. Všechny chybové kódy výsledků naleznete v návodu k obsluze konkrétního přístroje.

10 Omezení postupu

Tento test je určen pouze pro použití se sérem nebo plazmou; viz část **Odběr vzorků a příprava k analýze**. Obecně je vhodné používat stejnou metodu (stejně jako matrici) konzistentně pro individuální péči o pacienta vzhledem k potenciálu variabilit mezi metodami. Viz část **Očekávané hodnoty** níže.

Brivaracetam (Briviact®)[5] interferuje s měřením levetiracetamu (Keppra®) v ARK Levetiracetam II Assay. Pacienti, kteří podstupují změnu ve farmakoterapii zahrnující Keppru a Briviact, by neměli být monitorováni na levetiracetam pomocí testu ARK, pokud existuje možnost, že jsou tyto léky přítomny v oběhu.

11 Očekávané hodnoty

Referenční rozmezí pro levetiracetam nebylo dobře stanoveno. Byly navrženy referenční rozsahy pro kontrolu záchvatů, které zahrnují minimální koncentrace v séru/plazmě od 6 do 46 µg/ml (35 až 270 µmol/l)[6-11] nebo 10 až 40 µg/ml (59 až 235 µmol/l) včetně laboratorní varovné hladiny při 50 µg/ml (294 µmol/l).[12] Tyto rozsahy však nebyly validovány adekvátními kontrolovanými studiemi a obecně nebyl vztah mezi těmito sérovými koncentracemi a klinickým účinkem dobře definován. Koncentrace levetiracetamu by měly být použity ve spojení s informacemi dostupnými z klinických hodnocení a jiných diagnostických postupů. Cirkulující hladiny levetiracetamu (sérové koncentrace v krvi) mohou být ovlivněny dodržováním předpisů[13], funkcí ledvin[14], těhotenstvím[15], lékovými interakcemi a načasováním odběru vzorku. Klinický účinek těchto sérových koncentrací v krvi může být dále změněn změnami v progresi závažnosti onemocnění a přidáním nebo vysazením souběžně podávaných léků, které mohou farmakodynamicky interagovat s cirkulujícími hladinami levetiracetamu.

Referenční rozmezí koncentrací léčiv, které je citováno, by mělo zahrnovat pouze dolní hranici, pod kterou je relativně nepravděpodobné, že dojde k terapeutické reakci, a horní hranici, nad kterou je relativně pravděpodobné, že dojde k toxicitě u konkrétních studovaných populací pacientů. Obecně platí, že lékaři používající referenční rozsahy, jako jsou tyto, by si měli být vědomi toho, že kvůli individuálním odchylkám mohou pacienti dosáhnout terapeutického přínosu při sérových koncentracích léku mimo tyto rozsahy a mohou pociťovat toxicitu při hladinách pod dolní hranicí referenčního rozsahu. Doba odběru vzorků by měla být standardizována tak, aby minimální sérové koncentrace byly měřeny těsně před další dávkou, nejlépe ráno.

12 Specifické funkční charakteristiky

Každá laboratoř je odpovědná za ověření funkčnosti pomocí parametrů přístroje stanovených pro jejich analyzátor. Na automatizovaném klinickém chemickém analyzátoru Beckman Coulter AU680® byly získány následující funkční charakteristiky .

Citlivost

Limit kvantifikace (LOQ)

LOQ ARK Levetiracetam II Assay byl stanoven podle CLSI EP17-A a je definován jako nejnižší koncentrace, u které je pozorována přijatelná přesnost a výtěžnost mezi testy (≤20 % CV s výtěžností ±15 %). LOQ byl stanoven na 2,0 µg/ml a může záviset na funkčnosti konkrétního analyzátoru.

Rozsah měření

Rozsah analytického měření testu je 2,0 až 100,0 µg/ml. Protokol ručního ředění nebyl validován, aby umožnil měření koncentrací nad měřicím rozsahem.

Uveďte výsledky pod tímto rozsahem jako <2,0 µg/ml nebo pod nižším LOQ specifickým pro analyzátor stanoveným ve vaší laboratoři (podle toho, která hodnota je vyšší). Uveďte výsledky nad tímto rozmezím ve výši >100,0 µg/ml nebo nad horní limitní hodnotou specifickou pro analyzátor stanovenou ve vaší laboratoři (podle toho, která hodnota je nižší).

Výtěžnost

Přesnost (analytická výtěžnost) byla provedena přidáním koncentrovaného levetiracetamového léčiva do lidského séra negativního na levetiracetam. Zásobní koncentrát vysoce čistého levetiracetamu byl objemově přidán do lidského séra negativního na levetiracetam, což představuje koncentrace léku v celém rozsahu testu. Šest replikátů každého vzorku bylo testováno na automatizovaném klinickém chemickém analyzátoru. Výsledky byly zprůměrovány a porovnány s cílovou koncentrací a vypočteným procentem výtěžnosti. Výsledky jsou uvedeny níže.

$$\% \text{ výtěžnosti} = 100 \times \frac{\text{průměrná výtěžná koncentrace}}{\text{Teoretická koncentrace}}$$

Teoretická Koncentrace (µg/ml)	Průměr, výtěžnost Koncentrace (µg/ml)	Procento Výtěžnost
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

Linearita

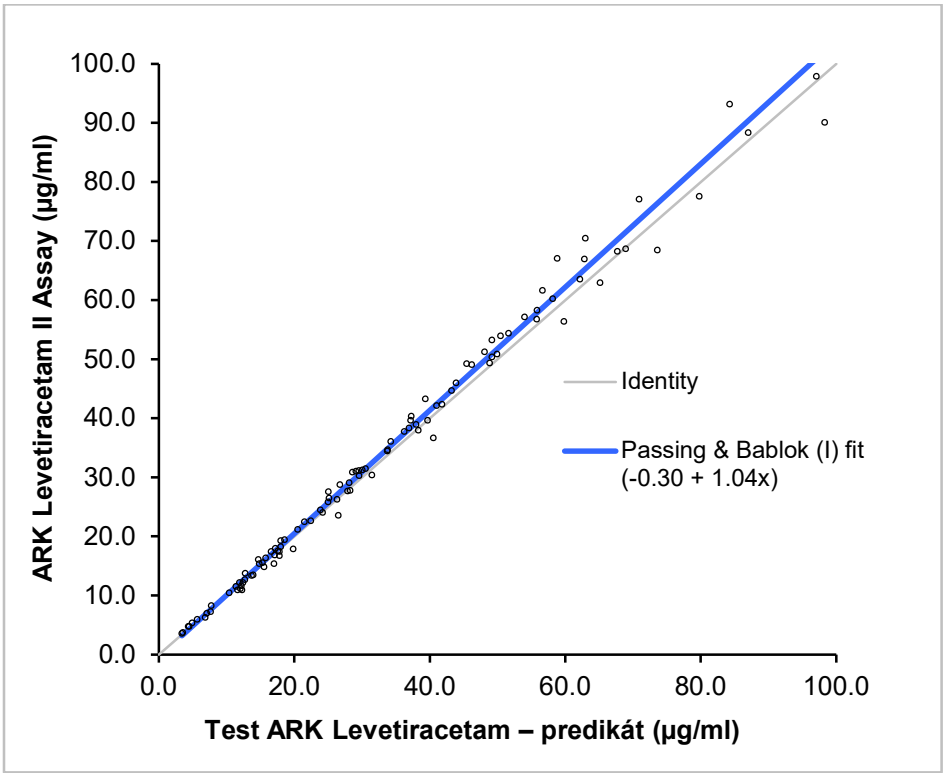
Byly provedeny studie linearity, jak je navrženo v protokolu CLSI EP6-A. Byl připraven vzorek séra 100,0 µg/ml a ředění bylo provedeno proporcionálně s lidským sérem negativním na levetiracetam. Koncentrace levetiracetamu se pohybovaly od 2,0 do 100,0 µg/ml. Linearita ve specifických ředěních byla považována za přijatelnou, pokud byl procentuální rozdíl ±10 % mezi předpokládanými regresními hodnotami 1. a 2. řádu nebo ±15 % pod 3,0 µg/ml. Byl prokázán lineární vztah mezi 2,0 a 100,0 µg/ml. Výsledky jsou uvedeny níže.

Odhadovaná hodnota (µg/ml)	Výsledky (µg/ml)	Předpokládané výsledky 1. řádu	Předpokládané výsledky 2. řádu	Rozdíl %
0,0	0,1	Nepoužito	Nepoužito	Nepoužito
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

Porovnání metod

Korelační studie byly provedeny pomocí protokolu CLSI EP9-A2. Výsledky ARK Levetiracetam II Assay provedeného na přístroji Beckman Coulter AU680 byly porovnány s výsledky predikátu testu ARK Levetiracetam provedeného na přístroji Roche/Hitachi 917. Koncentrace levetiracetamu se pohybovaly od 3,4 µg/ml do 98,3 µg/ml. Výsledky regresní analýzy Passing-Bablok[16] pro studii jsou uvedeny níže (s limity spolehlivosti 95 %).

Sklon	1,04	(1,03 až 1,06)
průsečík s osou y	-0,30	(-0,78 až 0,11)
Korelační koeficient (r^2)	0,99	(0,985 až 0,993)
Počet vzorků	104	



Přesnost

Přesnost byla stanovena, jak je popsáno v protokolu CLSI EP5-A3. Ve studii byly použity tříúrovňové kontroly a tři souhrnné vzorky lidského séra obsahující levetiracetam. Každá úroveň byla testována čtyřikrát dvakrát denně po dobu 20 dnů. Každý běh za den byl oddělen nejméně dvěma hodinami. Byly vypočteny intra run, mezi dnem, celková SD a procentuální CV. Výsledky jsou uvedeny níže. Kritéria přijatelnosti: ≤10 % celkového CV.

Vzorek	N	Průměr (µg/ml)	V rámci cyklu SD	V rámci cyklu CV (%)	Mezi dnem SD	Mezi dnem CV (%)	Celkem SD	Celkem CV (%)
ARK Levetiracetam II Control								
NÍZKÁ	160	7,6	0,16	2,1	0,09	1,2	0,18	2,3
STŘEDNÍ	160	30,5	0,45	1,5	0,34	1,1	0,60	2,0
VYSOKÁ	160	75,7	1,41	1,9	0,99	1,3	2,19	2,9
Lidské sérum								
NÍZKÁ	160	7,7	0,11	1,4	0,06	0,8	0,12	1,6
STŘEDNÍ	160	32,6	0,47	1,4	0,34	1,1	0,61	1,9
VYSOKÁ	160	80,5	1,62	2,0	0,80	1,0	1,79	2,2

Interferující látky

Interferenční studie byly provedeny s použitím protokolu CLSI EP7-A3 jako směrnice. Byly hodnoceny klinicky vysoké koncentrace následujících potenciálně interferujících látek v séru se známými hladinami levetiracetamu (přibližně 15 a 50 µg/ml). Každý vzorek byl testován pomocí ARK Levetiracetam II Assay spolu s kontrolou séra levetiracetamu. Měření levetiracetamu vedlo k chybě ≤10 % v přítomnosti interferujících látek na testovaných úrovních.

Interferující Látka	Interferent Koncentrace	Procento, výtěžnost 15 µg/ml Levetiracetam	Procento, výtěžnost 50 µg/ml Levetiracetam
Lidský albumin	12 g/dl	98,7	99,9
Bilirubin – konjugovaný	72 mg/dl	100,2	100,9
Bilirubin – nekonjugovaný	72 mg/dl	101,7	97,1
Cholesterol	620 mg/dl	94,9	100,8
Lidský gama-globulin	12 g/dl	102,7	98,7
Hemoglobin	1050 mg/dl	100,9	95,8
Revmatoidní součinitel	1080 IU/ml	98,8	94,5
Triglyceridy	1670 mg/dl	98,6	95,9
Kyselina močová	30 mg/dl	91,0	98,8

Specifičnost

Levetiracetam je hydrolyzován na svůj hlavní metabolit kyselinu 2-pyrrolidon-*N*-máselnou (ucb L057) a dva vedlejší metabolity.[3] Další léky běžně podávané s levetiracetamem a antiepileptiky byly také testovány, aby se zjistilo, zda tyto sloučeniny ovlivňují kvantifikaci koncentrací levetiracetamu pomocí ARK Levetiracetam II Assay. Vysoké hladiny těchto sloučenin byly obohaceny do sérových bazénů obsahujících nízké (15 µg/ml) a vysoké (50 µg/ml) terapeutické hladiny levetiracetamu. Vzorky byly analyzovány a koncentrace levetiracetamu ve vzorcích obsahujících interferent byly porovnány s kontrolním sérem.

Metabolity

Metabolit ucb L057 byl testován na zkříženou reaktivitu.

Metabolit	ucb L057 (µg/ml)	Procento Zkřížená reaktivita		Procento Interference	
		Levetiracetam 15 µg/ml	Levetiracetam 50 µg/ml	Levetiracetam 15 µg/ml	Levetiracetam 50 µg/ml
ucb L057: Kyselina 2-pyrrolidon-N-máselná	250,0	0,0	0,0	0,8	0,1

Interference léku

Vzhledem ke strukturálním podobnostem brivaracetam (Briviact®) v podstatě zkříženě reaguje v ARK Levetiracetam II Assay. Měření levetiracetamu by nemělo být prováděno pomocí testu ARK, pokud jsou obě léčiva přítomna v oběhu.

Selektivní protilátky proti levetiracetamu nereagovaly zkříženě s jinými testovanými antiepileptiky nebo současně podávanými léky. Vysoká koncentrace každé sloučeniny byla přidána do normálního lidského séra se známými hladinami levetiracetamu (přibližně 15 a 50 µg/ml) a testována spolu s kontrolou séra levetiracetamu. Měření levetiracetamu vedlo k chybě ≤10 % v přítomnosti sloučenin léčiva na testovaných úrovních.

Sloučenina	Koncentrace (µg/ml)	Sloučenina	Koncentrace (µg/ml)
Acetaminofen	500	Nortriptylin	20
Kyselina acetylsalicylová	1000	Oxkarbazepin	50
Amitriptylin	20	Fenobarbital	200

Kofein	100	Fenytoin	200
Karbamazepin	120	Primidon	100
Klonazepam	50	Probenecid	600
Cyklosporin A	40	Kyselina salicylová	500
Diazepam	50	Sulfamethoxazol	400
Digoxin	40	Sulfisoxazol	400
Erytromycin	200	Theofylin	250
Etosuximid	250	Tiagabin	200
Felbamát	250	Topiramát	250
Gabapentin	100	Trimethoprim	40
Heparin	200 jednotek/ml	Kyselina valproová	500
Hydrochlorothiazid	20	Verapamil	100
Ibuprofen	500	Vigabatrin	150
Lamotrigin	250	Warfarin	250
Naproxen	500	Zonisamid	250

13 Reference

1. KEPPRA®. Informace o předepisování (tablety KEPPRA, KEPPRA XR™, perorální roztok KEPPRA a injekce KEPPRA), 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: Clinical and Laboratory Standards Institute; 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: Aktualizace z roku 2018. *Ther Drug Monit* **40**:526-548.
12. Hiemke, C. et al. 2018. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Aktualizace 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 Ochranné známky

ARK™ je ochranná známka společnosti **ARK** Diagnostics, Inc.
Jiné známky nebo názvy produktů jsou ochrannými známkami příslušných držitelů.
Patent USA č. 8,168,756

ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revidováno v září 2026
1600-1065-00CS Rev 09