

ARK™ Levetiracetam II Assay

Leia atentamente este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. antes de utilizar o ensaio de levetiracetam II ARK. 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.

Comunique ao fabricante qualquer incidente grave que tenha ocorrido relativamente ao dispositivo, assim como à autoridade competente adequada. Um resumo da segurança e do desempenho está disponível através da EUDAMED (base de dados europeia sobre dispositivos médicos), SRN: US-MF-000023925.

Assistência ao cliente


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













EC REP

Emergo Europe
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 The Netherlands

CH REP

MedEnvoy Switzerland
 Gotthardstrasse 28
 6302 Zug
 Switzerland

Símbolos utilizados

	Código do lote	 YYYY-MM-DD	Data de validade
	Número de Catálogo		Fabricante
	Representante Autorizado		Marcação CE com número do organismo notificado
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Limite de temperatura
	Consulte as Instruções de Utilização		Reagente 1/ reagente 2
Rx Only	Para uso exclusivo sujeito a receita médica		

1 Nome

ARKTM Levetiracetam II Assay

2 Utilização prevista

O ensaio de levetiracetam II ARK é um imunoenensaio enzimático homogéneo concebido para a determinação quantitativa de levetiracetam no soro ou plasma humanos utilizando analisadores automatizados de química clínica. As concentrações de levetiracetam podem ser utilizadas como auxiliar na gestão de doentes tratados com levetiracetam.

3 Resumo e Explicação do Teste

Levetiracetam (KEPPRA[®], (S)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida) é um fármaco anticonvulsivante aprovado para utilização como terapêutica adjuvante no tratamento da epilepsia.¹

4 Princípios do Procedimento

O ensaio de levetiracetam II ARK é um imunoenensaio homogéneo, baseado na competição entre o fármaco presente na amostra e levetiracetam marcado com a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (G6PDH) pela ligação ao reagente do anticorpo. À medida que se dá a ligação deste último ao anticorpo, a actividade enzimática diminui. Na presença de fármaco proveniente 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, o que é medido por espectrofotometria como taxa de alteração da absorvância. A G6PDH endógena presente no soro não interfere nos resultados porque a coenzima NAD funciona apenas com a enzima bacteriana usada no ensaio.

5 Reagentes

REF	Descrição do Produto	Quantidade/Volume
5070-0001-00	Ensaio de levetiracetam II ARK Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpo monoclonal de coelho para levetiracetam, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, serralbumina bovina, conservantes e estabilizadores	1 x 28 ml
	Reagente R2 – Enzima Levetiracetam marcado com G6PDH bacteriano, tampão, serralbumina bovina, conservantes e estabilizadores	1 x 14 ml

REF	Descrição do Produto	Quantidade/Volume
5070-0001-01	Ensaio de levetiracetam II ARK Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpo monoclonal de coelho para levetiracetam, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, serralbumina bovina, conservantes e estabilizadores	1 X 115 ml
	Reagente R2 – Enzima Levetiracetam marcado com G6PDH bacteriano, tampão, serralbumina bovina, conservantes e estabilizadores	1 X 58 ml

Manuseamento e armazenamento do reagente

Os reagentes para o ensaio de levetiracetam II ARK são fornecidos na forma líquida, pronta a usar, e podem ser usados imediatamente depois de retirar do frigorífico. Quando não estiverem a uso, os reagentes têm de 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 congelar os reagentes. Evitar a exposição prolongada a temperaturas acima de 32°C (90°F). **O armazenamento inadequado de reagentes pode afectar o desempenho do ensaio.**

Os produtos de levetiracetam II ARK contêm ≤ 0,09% de azida sódica. Como medida de precaução, a canalização afectada e a instrumentação devem ser devidamente enxaguadas com água para mitigar a possível acumulação de azidas metálicas explosivas. Não são necessárias precauções especiais para o manuseamento dos outros componentes do ensaio.

6 Advertências e precauções

- Para **diagnóstico *in vitro***, utilização laboratorial profissional.
- Requer prescrição médica. *Atenção: a lei federal dos EUA restringe a venda deste dispositivo por um médico ou profissional devidamente autorizado.*
- Os reagentes R1 e R2 são fornecidos como conjunto, e não devem ser trocados com reagentes com números de lote diferentes.

7 Colheita de amostras e preparação para análise

- Cada laboratório é responsável por fornecer uma amostra válida para análise segundo os respectivos procedimentos de qualidade.
- É necessário soro ou plasma. Para a consistência, é boa prática utilizar a mesma matriz de amostras para cada doente individual. Uma amostra do paciente no estado de equilíbrio, no vale (pré-administração da dose) é em geral aceite como sendo mais

consistente para a monitorização terapêutica do fármaco levetiracetam. Deve anotar-se o tempo decorrido desde a última administração antes da colheita de sangue.

- Não pode utilizar-se sangue total. Podem utilizar-se os anticoagulantes seguintes com este ensaio.
 - Heparina sódica
 - Heparina de lítio
 - EDTA de potássio
- **Processe o sangue assim que possível após a colheita para preparar o soro ou o plasma, uma vez que a hidrólise de levetiracetam pode ocorrer na presença prolongada de sangue total.**²⁻³
- A colheita de sangue terá de ser efectuada com tubos de colheita compatíveis para uso com a monitorização terapêutica do fármaco (TDM).
- Siga as recomendações do fabricante do tubo para a colheita, processamento e centrifugação.
- O documento CLSI GP44-A4 descreve os procedimentos para a minimização de artefactos devido à colheita e manuseamento de amostras para as análises laboratoriais frequentes.⁴
- Não induzir a formação de espuma e evitar congelamento e descongelamento repetidos para preservar a integridade da amostra desde o momento da sua colheita até ao ensaio.
- A presença de fibrina, glóbulos vermelhos e outro material particulado pode levar a resultados erróneos. Assegure uma centrifugação adequada.
- A presença de bolhas ou espuma nas amostras pode levar a uma aplicação curta da amostra e a resultados erróneos.
- Cada laboratório deve consultar a literatura disponível e os dados internos relativos à estabilidade das amostras.
- Com base nos estudos realizados pela ARK Diagnostics, as amostras clarificadas podem ser armazenadas a 2-8°C até uma semana. Se o teste for adiado mais de uma semana, as amostras devem ser conservadas congeladas ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) até quatro semanas antes da análise. Recomenda-se a limitação do número de ciclos de congelamento e descongelamento.
- **Manuseie todas as amostras de pacientes como se fossem potencialmente infecciosas.**

8 Procedimento

Materiais fornecidos

Ensaio de levetiracetam II ARK Assay – **REF** 5070-0001-00 or 5070-0001-01

Materiais necessários – Fornecidos separadamente

Calibrador de levetiracetam II ARK – **REF** 5070-0002-00

Controlos de qualidade – Controlo de levetiracetam II ARK – **REF** 5070-0003-00

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**. Muitos analisadores automatizados de química clínica com determinação fotométrica da taxa a 340 nm são adequados. Consulte a folha da aplicação específica do analisador para a programação do ensaio de levetiracetam II ARK, disponível junto do seu distribuidor ou da Assistência ao Cliente da ARK. As Folhas de Protocolo de Aplicação que foram classificadas pela CLIA ou que ostentam a marcação CE foram verificadas pelo fabricante. O laboratório tem a responsabilidade de proceder a toda a validação adequada para a utilização do ensaio com outras configurações ou outros analisadores.

Consulte o manual do operador específico do instrumento quanto à manutenção diária.

Sequência do ensaio

Para executar ou calibrar o ensaio, consulte o manual do operador.

Calibração

Realize um procedimento completo de calibração (6 pontos) utilizando os Calibradores de levetiracetam II A, B, C, D, E e F da ARK; execute os calibradores em duplicado. A calibração é necessária a cada novo número de lote do kit de reagentes. Verifique a curva de calibração com pelo menos dois níveis de controlos de qualidade, conforme o plano de garantia de qualidade laboratorial definido.

Quando recalibrar

- Sempre antes da utilização de reagentes de um número de lote novo
- Sempre que necessário, com base nos resultados do controlo de qualidade
- Sempre que esteja previsto pelos protocolos padrão de laboratório

Controlo de Qualidade (CQ)

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para o ensaio de levetiracetam II ARK. Todos os requisitos de controlos de qualidade e de testes devem ser realizados em conformidade com os regulamentos locais, regionais ou nacionais, ou com os requisitos de acreditação.

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

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

9 Resultados

Registe os resultados em unidades $\mu\text{g/mL}$ ou $\mu\text{mol/L}$. Para converter os resultados de $\mu\text{g/mL}$ em $\mu\text{mol/L}$ de levetiracetam, multiplique o valor em $\mu\text{g/mL}$ por 5,88. O valor de levetiracetam deste ensaio deve ser usado em conjunto com outras informações clínicas. Ver o manual do operador específico do instrumento para quaisquer códigos de resultados erróneos.

10 Limitações do procedimento

Este ensaio foi concebido para ser usado apenas com soro ou plasma; ver a secção **Colheita da amostra e preparação para análise**. Em geral é boa prática usar o mesmo método (e a mesma matriz) consistentemente para pacientes individuais devido ao potencial para variabilidade de método para método. Consulte a Secção **Valores previstos** mais adiante.

Brivaracetam (Briviact®)⁵ interfere com as medições de levetiracetam (Keppra®) no ensaio de levetiracetam II ARK. Os doentes submetidos a uma mudança na terapêutica farmacológica que inclua Keppra e Briviact não devem ser monitorizados quanto a levetiracetam utilizando o ensaio ARK se houver a possibilidade de estes fármacos estarem co-presentes na circulação.

11 Valores previstos

Não há um intervalo de referência bem estabelecido para levetiracetam. Foram propostos intervalos de referência para o controlo das convulsões, que incluem concentrações no vale de soro/plasma entre 6 e 46 $\mu\text{g/mL}$ (35 a 270 $\mu\text{mol/L}$)⁶⁻¹¹ ou 10 a 40 $\mu\text{g/mL}$ (59 a 235 $\mu\text{mol/L}$) incluindo um nível de alerta laboratorial aos 50 $\mu\text{g/mL}$ (294 $\mu\text{mol/L}$).¹² Contudo, estes intervalos não foram validados com ensaio controlados adequados, e em geral a relação entre estas concentrações sérias e o efeito clínico não foi bem definida. As concentrações farmacológicas de levetiracetam devem ser usadas em conjunto com a informação fornecida por avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico. Os níveis de levetiracetam em circulação (concentrações séricas) podem ser afectados pela adesão à medicação¹³, função renal¹⁴, gravidez¹⁵, interacções medicamentosas e hora da colheita da amostra. Além disso, o efeito clínico destas concentrações séricas pode ainda ser alterado por mudanças na progressão da gravidade da doença e pela adição de medicamentos concomitantes que podem interagir farmacodinamicamente com os níveis de levetiracetam em circulação.

O intervalo de referência de concentrações de fármaco referidas só deve implicar um limite inferior abaixo do qual é relativamente improvável que ocorra uma resposta terapêutica, bem como um limite superior acima do qual é relativamente provável que ocorra toxicidade na população específica de doentes estudada. Em geral, os médicos que utilizem intervalos de referência como estes devem estar cientes de que, devido à variação individual, os doentes podem conseguir um benefício terapêutico com concentrações séricas do fármaco fora destes intervalos e podem apresentar toxicidade com níveis abaixo do limite inferior do intervalo de referência. A hora da amostragem deve ser padronizada de forma a que se meçam as concentrações séricas no vale imediatamente antes da próxima administração, de preferência de manhã.

12 Características Específicas do Desempenho

Cada laboratório é responsável pela verificação do desempenho usando os parâmetros definidos para o seu analisador. Obtiveram-se as seguintes características de desempenho para o analisador automatizado de química clínica Beckman Coulter AU680[®].

Sensibilidade

Limite de Quantificação (LoQ)

O LOQ do ensaio de levetiracetam II ARK foi determinado segundo o CLSI EP17-A e define-se como sendo a concentração mais baixa para a qual se observa uma precisão inter-ensaio aceitável e na qual se observa recuperação ($CV \leq 20\%$ com $\pm 15\%$ de recuperação). O LOQ foi determinado como sendo de 2,0 $\mu\text{g/mL}$ e pode depender do desempenho específico do analisador.

Intervalo de medição

O intervalo de medição do ensaio de é de 2,0 a 100,00 $\mu\text{g/mL}$. Não foi validado um protocolo de diluição manual para permitir medições de concentrações acima do intervalo de medição.

Registe os resultados abaixo deste intervalo como $< 2,0 \mu\text{mol/mL}$ ou abaixo do LOQ inferior mais baixo, específico do analisador, estabelecido no seu laboratório (o que for mais alto). Registe os resultados acima deste intervalo como $> 100 \mu\text{mol/mL}$ ou acima do LOQ superior mais elevado, específico do analisador, estabelecido no seu laboratório (o que for mais baixo).

Recuperação

A exactidão (recuperação analítica) realizou-se adicionando o fármaco levetiracetam concentrado a soro humano negativo para levetiracetam. Adicionou-se volumetricamente um concentrado de levetiracetam, de pureza elevada, a soro humano negativo para levetiracetam, representando as concentrações de fármaco em todo o intervalo do ensaio. Ensaíram-se seis replicados de cada amostra num analisador automatizado de química clínica. Calculou-se a média dos resultados e esta foi comparada com a concentração pretendida, calculando-se o valor de recuperação percentual. Os resultados são apresentados na seguinte tabela.

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

Concentração composto (µg/mL)	Concentração composto (µg/mL)	Percentagem recuperação
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

Linearidade

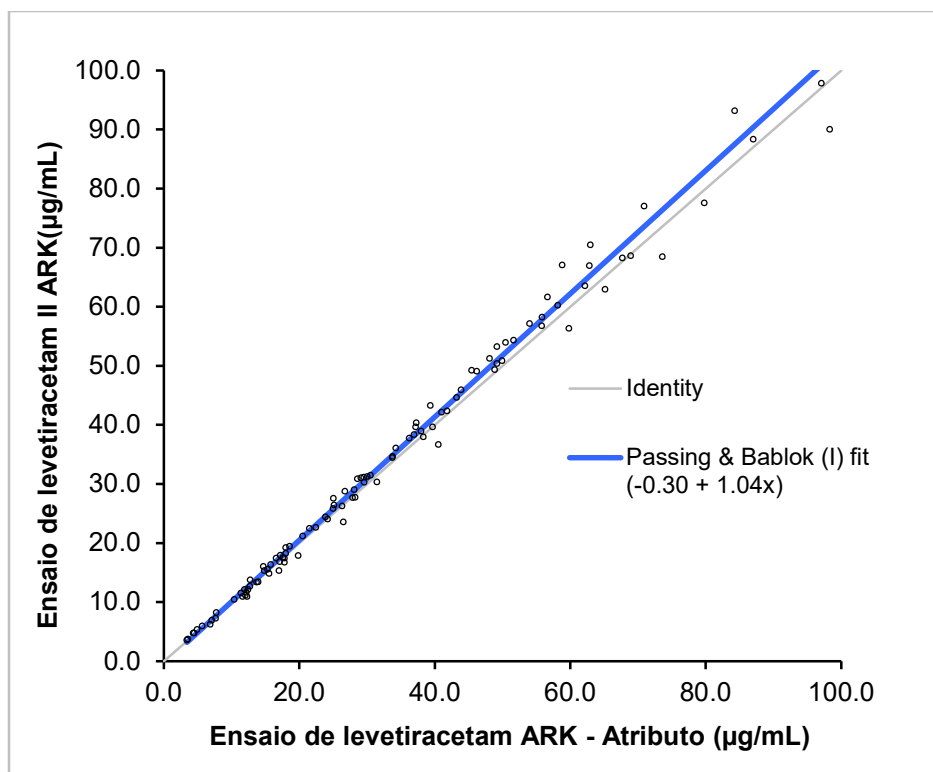
Os estudos de linearidade foram realizados como recomendado pelo Protocolo EP6-A do CLSI. Preparou-se uma amostra de 100,0 µg/ml de soro e fizeram-se diluições proporcionalmente com soro humano negativo para levetiracetam. As concentrações de levetiracetam variaram entre os 2,0 a 100,0 µg/mL. A linearidade em diluições específicas era considerada aceitável se a diferença percentual fosse de ± 10% entre os valores regredidos previstos de 1ª e 2ª ordem ou de ± 15% a concentrações abaixo de 3,0 µg/mL. Foi demonstrada uma relação linear entre os 2,0 e os 100,0 µg/mL. Os resultados são apresentados na seguinte tabela.

Valor estimado (µg/mL)	Resultados (µg/mL)	Resultados previstos de 1. ^a ordem	Resultados previstos de 2. ^a ordem	% de diferença
0.0	0.1	ND	ND	ND
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

Comparação dos métodos

Realizaram-se estudos de correlação usando o Protocolo CLSI EP9-A2. Os resultados do ensaio de levetiracetam II ARK realizado no Beckman Coulter AU680 foram comparados com os resultados do ensaio de levetiracetam ARK de base realizado no Roche/Hitachi 917. As concentrações de levetiracetam variaram entre os 3,4 µg/mL a 98,3 µg/mL. Os resultados da análise de regressão de Passing-Bablok¹⁶ para o estudo são apresentados a seguir (com limites de confiança a 95%).

Declive	1.04	(1.03 a 1.06)
Intersecção no eixo dos y	-0.30	(-0.78 a 0.11)
Coefficiente de correlação (r ²)	0.99	(0.985 a 0.993)
Número de amostras	104	



Precisão

A precisão foi determinada conforme descrito no Protocolo CLSI EP5-A3. Neste estudo utilizaram-se controlos a três níveis e três amostras agrupadas de soro humano contendo levetiracetam. Cada nível foi ensaiado em quadruplicado duas vezes por dia durante 20 dias. Houve um intervalo mínimo de duas horas entre cada uma das execuções (quádruplas) do ensaio por dia. Calcularam-se os valores de DP e de percentagem de CV (%) intra-execução entre dias e total. Os resultados são apresentados na seguinte tabela. Critério de aceitação: $\leq 10\%$ do CV total.

Amostra	N	Média (µg/mL)	intra- execução		Reprodutibilidade		Total	
			DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
Controlo de levetiracetam ARK								
BAIXO	160	7.6	0.16	2.1	0.09	1.2	0.18	2.3
MÉDIO	160	30.5	0.45	1.5	0.34	1.1	0.60	2.0
ALTO	160	75.7	1.41	1.9	0.99	1.3	2.02	2.7
Soro humano								

BAIXO	160	7.7	0.11	1.4	0.06	0.8	0.12	1.6
MÉDIO	160	32.6	0.47	1.4	0.34	1.1	0.61	1.9
ALTO	160	80.5	1.62	2.0	0.80	1.0	1.78	2.2

Substâncias Interferentes

Realizaram-se estudos de interferência usando o Protocolo CLSI EP7-A3 como orientação. Avaliaram-se concentrações clinicamente altas das seguintes substâncias potencialmente interferentes em soros com níveis conhecidos de levetiracetam (cerca de 15 e 50 µg/ mL). Cada amostra foi analisada com o ensaio de levetiracetam II da ARK em conjunto com um controlo de levetiracetam em soro. As medições de levetiracetam resultaram num erro ≤ 10% na presença de substâncias interferentes aos níveis testados.

Substância interferente	Concentração composto	Percentagem de recuperação	
		15 µg/mL Levetiracetam	50 µg/mL Levetiracetam
Albumina humana	12 g/dL	98.7	99.9
Bilirrubina (conjugada)	72 mg/dL	100.2	100.9
Bilirrubina (não conjugada)	72 mg/dL	101.7	97.1
Colesterol	620 mg/dL	94.9	100.8
Gamaglobulina humana	12 g/dL	102.7	98.7
Hemoglobina	1050 mg/dL	100.9	95.8
Factor reumatóide	1080 UI/ml	98.8	94.5
Triglicéridos	1670 mg/dL	98.6	95.9
Ácido úrico	30 mg/dL	91.0	98.8

Especificidade

Levetiracetam é hidrolisado no seu metabolito principal, o ácido 2-pirrolidona-*N*-butírico (ucb L057) e em dois metabolitos de menor importância.³ Testaram-se ainda outros fármacos administrados habitualmente com levetiracetam e fármacos anti-epilépticos para determinar se estes compostos afectam a quantificação das concentrações de levetiracetam usando o ensaio de levetiracetam II ARK. Adicionaram-se níveis elevados destes compostos a soro agrupado contendo níveis terapêuticos baixos (15 µg/mL) e alto (50 µg/mL) de levetiracetam. As amostras foram analisadas e as concentrações de levetiracetam das

amostras que continham substâncias interferentes foram comparadas com o controlo sérico.

Metabolitos

O metabolito ucb L057 foi testado quanto à reactividade cruzada.

Metabolito	ucb L057 (µg/mL)	Percentagem Reactividade cruzada		Percentagem Interferência	
		Levetiracetam 15 µg/mL	Levetiracetam 50 µg/mL	Levetiracetam 15 µg/mL	Levetiracetam 50 µg/mL
ucb L057:					
ácido 2-pirrolidona-N-butírico	250.0	0.0	0.0	0.8	0.1

Interferência farmacológica

Devido a semelhanças estruturais, brivaracetam (Briviact®) apresenta uma reactividade cruzada substancial no ensaio de levetiracetam II ARK. Não devem fazer-se medições de levetiracetam com o ensaio ARK quando ambos os fármacos estiverem presentes em circulação.

O anticorpo selectivo de levetiracetam não apresentou reactividade cruzada com outros antiepilépticos nem fármacos co-administrados testados. Adicionou-se uma concentração elevada de cada composto a soro humano normal com níveis conhecidos de levetiracetam (cerca de 15 e 50 µg/mL), tendo-se ensaiado juntamente com um controlo sérico de levetiracetam. As medições de levetiracetam resultaram num erro ≤ 10% na presença dos compostos farmacológicos aos níveis testados.

Composto	Concentração (µg/mL)	Composto	Concentração (µg/mL)
Acetaminofeno	500	Nortriptilina	20
Ácido acetilsalicílico	1000	Oxcarbazepina	50
Amitriptilina	20	Fenobarbital	200
Cafeína	100	Fenitoína	200
Carbamazepina	120	Primidona	100
Clonazepam	50	Probenecida	600
Ciclosporina A	40	Ácido salicílico	500
Diazepam	50	Sulfametoxazol	400

Digoxina	40	Sulfisoxazol	400
Eritromicina	200	Teofilina	250
Etosuximida	250	Tiagabina	200
Felbamato	250	Topiramato	250
Gabapentina	100	Trimetoprima	40
Heparina	200 unidades/mL	Ácido valpróico	500
Hidroclorotiazida	20	Verapamil	100
Ibuprofeno	500	Vigabatrina	150
Lamotrigina	250	Varfarina	250
Naproxeno	500	Zonisamida	250

13 Bibliografia

1. KEPPRA®. Informação de prescrição (KEPPRA Tablets, KEPPRA XR™, KEPPRA solução oral e KEPPRA injeção), 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. Pharmacokinetics and metabolism of ¹⁴C-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 document 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: 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 Marcas comerciais

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

Outros nomes de marcas ou produtos são marcas comerciais dos respectivos titulares.

Patente dos EUA n.º 8,168,756



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revisto em October de 2025
1600-1065-00PT Rev 07