

ARK™ Levetiracetam II Assay

Lea atentamente el presente folleto ilustrativo de ARK Diagnostics, Inc. antes de usar el Ensayo de levetiracetam II de ARK. Aténgase a las instrucciones que figuran en este folleto. No se garantizará la fiabilidad de los resultados del ensayo en caso de que no se observen las instrucciones de este folleto ilustrativo.

Notificar cualquier incidente grave que se haya producido en relación con el producto al fabricante y a la autoridad competente correspondiente, según proceda. Existe un resumen de seguridad y rendimiento disponible a través de EUDAMED (base de datos europea sobre productos sanitarios), SRN: US-MF-000023925.

Atención al 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

Leyenda de los símbolos empleados

	Código del lote	 YYYY-MM-DD	Fecha de caducidad
	N° de catálogo		Fabricante
	Representante autorizado		Marca CE con el número de organismo notificado
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Límite de temperatura
	Consultar las instrucciones de uso		Reactivo 1/ Reactivo 2
Rx Only	Para uso exclusivo bajo prescripción médica		

1 Nombre

ARK™ Levetiracetam II Assay

2 Uso previsto

El Ensayo de levetiracetam II de ARK es un inmunoensayo enzimático homogéneo concebido para la determinación cuantitativa del levetiracetam en suero o plasma humanos en analizadores químico-clínicos automatizados. Las concentraciones de levetiracetam arrojan informaciones útiles para la gestión de pacientes tratados con levetiracetam.

3 Resumen y explicación de la prueba

El levetiracetam (KEPPRA®, (S)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida) es un fármaco anticonvulsivante aprobado para su uso como terapia adyuvante en el tratamiento de la epilepsia.¹

4 Principios del procedimiento

El Ensayo de levetiracetam II de ARK es un inmunoensayo homogéneo basado en la competición entre el fármaco presente en la muestra y el levetiracetam marcado con la enzima glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) a la hora de unirse al reactivo con anticuerpo. Cuando el último se une al anticuerpo, la actividad enzimática disminuye. En presencia de fármaco de la muestra, la actividad enzimática aumenta y está directamente relacionada con la concentración del fármaco. La enzima activa convierte la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) en NADH cuyo nivel se mide mediante espectrofotometría al estar en relación con la variación de absorbancia. La G6PDH sérica endógena no interfiere en los resultados porque la coenzima NAD funciona sólo con la enzima bacteriana usada en el ensayo.

5 Reactivos

REF	Descripción del producto	Cantidad/Volumen
5070-0001-00	Ensayo de levetiracetam II de ARK™ Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato Anticuerpo policlonal de conejo antilevetiracetam, glucosa-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleotide, albumina de suero bovino, conservantes y estabilizantes	1 X 28 ml
	Reactivo R2 – Enzima Levetiracetam marcado con G6PDH bacteriano, tampón, albumina de suero bovino, conservantes y estabilizantes	1 X 14 ml

REF	Descripción del producto	Cantidad/Volumen
5070-0001-01	Ensayo de levetiracetam II de ARK™ Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato Anticuerpo policlonal de conejo antilevetiracetam, glucosa-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleotide, albumina de suero bovino, conservantes y estabilizantes	1 X 115 ml
	Reactivo R2 – Enzima Levetiracetam marcado con G6PDH bacteriano, tampón, albumina de suero bovino, conservantes y estabilizantes	1 X 58 ml

Manipulación y almacenamiento de reactivo

Los reactivos del Ensayo de levetiracetam II de ARK se suministran en forma líquida, listos para el uso y pueden ser usados justo después de sacarlos del frigorífico. Cuando no se están usando, los reactivos se deben almacenar a una temperatura entre 2°C-8°C (36-46°F) de pie y con el tapón de rosca bien cerrado. Si se han almacenado correctamente a las condiciones indicadas, los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. No congelar los reactivos. Evitar la exposición prolongada a temperaturas superiores a los 32°C (90°F). **Un almacenamiento incorrecto de los reactivos puede comprometer el resultado del ensayo.**

Los productos para el Ensayo de levetiracetam II de ARK contienen ≤0,09% de azida de sodio. Como medida de precaución, se debería enjuagar la tubería afectada y la instrumentación con agua abundante para prevenir la posible acumulación de azidas metálicas explosivas. No se requieren precauciones especiales a la hora de manejar los demás componentes del ensayo.

6 Advertencias y precauciones

- Para **diagnóstico in vitro**, uso profesional en laboratorio.
- Para uso exclusivo bajo prescripción médica. *Atención: La Ley Federal de EE.UU. autoriza la venta de este sistema solo por parte de un médico autorizado o por orden de él.*
- Los reactivos **R1** y **R2** se suministran juntos en un kit y no se deberían intercambiar con reactivos que lleven otro número de lote.

7 Recogida de muestras y preparación para el análisis

- Cada laboratorio es responsable de suministrar una muestra válida para el análisis de acuerdo con sus procedimientos de calidad.

- Se precisa suero o plasma. Es buena práctica usar la misma matriz de muestra para el mismo paciente con el fin de obtener una mayor homogeneidad de los resultados. Generalmente, lo mejor para obtener resultados homogéneos para la monitorización terapéutica del levetiracetam es una muestra estable (antes de la administración). Anotar el tiempo transcurrido del momento de recogida de la sangre desde la última administración.
- No usar sangre entera. Con este ensayo es posible emplear los siguientes anticoagulantes.
 - Heparina de sodio
 - Heparina de litio
 - EDTA potásico
- **Procesar la sangre lo antes posible tras la extracción para preparar suero o plasma, ya que puede producirse hidrólisis del levetiracetam en presencia prolongada de sangre entera.**²⁻³
- Recoger la sangre con tubos adecuados para el uso en la monitorización terapéutica de fármacos (MTF).
- Siga las recomendaciones del fabricante del tubo de recogida para la recogida, el procesamiento y la centrifugación.
- El documento GP44-A4 del CLSI describe los procedimientos para minimizar los artefactos debidos a la recogida y manipulación de muestras para pruebas de laboratorio usuales.⁴
- No provocar la formación de espuma y evitar los congelamientos y descongelamientos reiterados con el fin de conservar la integridad de la muestra desde el momento de su recogida hasta el momento en el que se ejecuta el ensayo.
- La presencia de fibrina, de hematíes o de otra materia particulada puede alterar el resultado. Asegurarse de que la centrifugación sea correcta.
- La presencia de burbujas o espuma en las muestras puede originar una entrega incompleta de la muestra o resultados erróneos.
- Cada laboratorio debe consultar la bibliografía disponible y los datos internos relativos a la estabilidad de la muestra.
- Según los estudios realizados por ARK Diagnostics, las muestras clarificadas pueden almacenarse hasta una semana a una temperatura comprendida entre 2 y 8°C. Si la prueba se va a retrasar más de una semana, las muestras deberán almacenarse congeladas ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) por un tiempo máximo de cuatro semanas antes de ser analizadas. Se recomienda limitar el número de congelaciones y descongelaciones.
- **Manipular todas las muestras procedentes de pacientes como potencialmente infecciosas.**

8 Procedimiento

Material suministrado

Ensayo de levetiracetam II de ARK – **REF** 5070-0001-00 ó 5070-0001-01

Material requerido (se suministra por separado)

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

Controles de calidad – Control de levetiracetam II de ARK – **REF** 5070-0003-00

Instrumentación

Antes del uso, puede ser necesario transferir los reactivos **R1** y **R2** a recipientes específicos para el analizador en cuestión. Evitar la contaminación cruzada de **R1** y **R2**. Existen numerosos analizadores químico-clínicos automatizados con determinación fotométrica de la tasa a 340 nm que son adecuados. Consultar la hoja de aplicación específica del analizador para programar el Ensayo de levetiracetam II de ARK disponible por parte de su distribuidor o del servicio de atención al cliente de ARK. Las Hojas de Protocolo de Aplicación que han sido categorizadas CLIA o llevan el distintivo CE han sido verificadas por el fabricante. Es responsabilidad del laboratorio realizar toda la validación apropiada para el uso del ensayo con otros ajustes o analizadores.

Para el mantenimiento cotidiano correcto, consultar el manual de instrucciones del instrumento.

Secuencia del ensayo

Para ejecutar o calibrar correctamente el ensayo, véase el manual específico de la instrumentación.

Calibración

Ejecutar una calibración completa (de 6 puntos) usando los Calibradores de levetiracetam II de ARK A, B, C, D, E, y F; realizar doble ejecución para cada calibrador. Con cada nuevo número de lote del kit de reactivos es preciso ejecutar una nueva calibración. Verificar la curva de calibración con controles de calidad de al menos dos niveles en conformidad con el plan de aseguramiento de calidad fijado en el laboratorio.

Cuándo repetir la calibración

- Siempre que se vayan a utilizar reactivos de un nuevo lote
- Siempre que resulte necesario en base a los resultados del control de calidad
- Siempre que lo prevean los protocolos estándar de laboratorio

Control de calidad (QC)

Los laboratorios deben establecer procedimientos QC para el Ensayo de levetiracetam II de ARK. Todos los controles de calidad y las pruebas se deben ejecutar en cumplimiento de las normativas locales, regionales o nacionales y de los requisitos de acreditación.

La buena práctica de laboratorio prevé que sean testados al menos dos niveles (puntos de decisión médica alto y bajo) del control de calidad todos los días, que se realice el ensayo de las muestras del paciente y que se efectúe cada vez una calibración. Monitorizar constantemente si los valores de control presentan alguna tendencia o desviación. Si se detecta alguna tendencia o desviación o si el control no recupera dentro del margen especificado, verificar todos los parámetros operativos siguiendo los procedimientos de calidad clínicos y de laboratorio. Para más información, contactar a nuestro servicio de atención al cliente.

9 Resultados

La unidad para expresar los resultados es $\mu\text{g/ml}$ o $\mu\text{mol/l}$. Para convertir las concentraciones de levetiracetam de $\mu\text{g/ml}$ a $\mu\text{mol/l}$, multiplicar por 5,88 el valor en $\mu\text{g/ml}$. El valor de levetiracetam de este ensayo debería ser usado en relación con otras informaciones clínicas. Si el resultado es algún código de error, consultar el manual de instrucciones del instrumento para interpretarlo correctamente.

10 Limitaciones del procedimiento

Este ensayo está concebido exclusivamente para su uso con suero o plasma; véase el Apartado **Recogida de muestras y preparación para el análisis**. En general se considera buena práctica usar siempre el mismo método (y la misma matriz) para cada paciente, debido al potencial de variabilidad entre método y método. Véase el Apartado **Valores previstos** más abajo.

El brivaracetam (Briviact®)⁵ interfiere con las mediciones de levetiracetam (Keppra®) en el Ensayo de levetiracetam II de ARK. Los pacientes sometidos a un cambio de terapia farmacológica que incluya Keppra y Briviact no deben ser monitorizados para levetiracetam utilizando el ensayo ARK si existe la posibilidad de tener una copresencia en circulación.

11 Valores previstos

No se ha definido bien ningún margen de referencia para levetiracetam. Se han propuesto rangos de referencia para el control de las crisis convulsivas, que incluyen concentraciones mínimas en suero/plasma de 6 a 46 $\mu\text{g/ml}$ (35 a 270 $\mu\text{mol/l}$)⁶⁻¹¹ o de 10 a 40 $\mu\text{g/ml}$ (59 a 235 $\mu\text{mol/l}$) incluyendo un nivel de alerta de laboratorio a 50 $\mu\text{g/ml}$ (294 $\mu\text{mol/l}$).¹² Sin embargo, estos rangos no han sido validados por ensayos controlados adecuados, y en general la relación entre estas concentraciones séricas y el efecto clínico no ha sido bien definida. El valor de concentración de levetiracetam debería ser usado en relación con la información arrojada por las evaluaciones clínicas y otros procedimientos diagnósticos. Los niveles

circulantes de levetiracetam (concentraciones séricas en sangre) pueden verse afectados por el cumplimiento terapéutico¹³, la función renal¹⁴, el embarazo¹⁵, las interacciones medicamentosas y el momento de la extracción de la muestra. Además, el efecto clínico de estas concentraciones séricas puede verse alterado por cambios en la progresión de la gravedad de la enfermedad y por la adición o retirada de fármacos concomitantes que pueden interactuar farmacodinámicamente con los niveles circulantes de levetiracetam.

El rango de referencia citado de concentraciones de fármaco solamente debe implicar un límite inferior por debajo del cual es relativamente improbable que se produzca una respuesta terapéutica, y un límite superior por encima del cual es relativamente probable que se manifieste toxicidad en los grupos de pacientes objetos de estudio. En general, los médicos que utilizan rangos de referencia de este tipo deben ser conscientes de que, debido a la variabilidad entre individuo e individuo, algunos pacientes podrían obtener un beneficio terapéutico con concentraciones séricas del fármaco fuera de estos rangos, y otros pacientes podrían padecer toxicidad con niveles por debajo del límite inferior del rango de referencia. Se recomienda definir un momento "estándar" para la recogida de la muestra de manera que las concentraciones séricas de mínimo se midan justo antes de la administración siguiente, preferiblemente por la mañana.

12 Características de rendimiento específicas

Cada laboratorio es responsable de verificar el rendimiento usando los parámetros establecidos para sus analizadores. Los datos de rendimiento que aparecen en este apartado fueron obtenidos en un analizador químico-clínico Beckman Coulter AU680[®] automatizado.

Sensibilidad

Límite de cuantificación (LoQ)

El LoQ del Ensayo de levetiracetam II de ARK fue calculado en conformidad con EP17-A de CLSI y está definido como la concentración más baja para la que se observa una precisión y una recuperación entre ensayos aceptable ($\leq 20\%$ CV con $\pm 15\%$ de recuperación). Se obtuvo un LoQ de 2,0 $\mu\text{g/ml}$, un valor que está en relación con las características del analizador empleado.

Rango de medición

El rango de medición analítica del ensayo es de 2,0 – 100,0 $\mu\text{g/ml}$. Un protocolo de dilución manual no ha sido validado para permitir mediciones de concentraciones por encima del rango de medición.

Anotar los resultados por debajo de este margen como <2,0 µg/ml o por debajo del LoQ inferior establecido en su laboratorio para el analizador en cuestión (lo que sea más alto). Anotar los resultados por encima de este margen como >100,0 µg/ml o por encima del LoQ superior establecido en su laboratorio para el analizador en cuestión (lo que sea más bajo).

Recuperación

La recuperación analítica se calculó añadiendo levetiracetam concentrado a suero humano negativo al levetiracetam. Fue añadido un volumen determinado de un concentrado de levetiracetam altamente puro al suero humano negativo al levetiracetam, representándose así las concentraciones del fármaco a través del rango del ensayo. Fueron ensayadas seis réplicas de cada muestra en un analizador químico-clínico automatizado. Fue calculado el promedio de los resultados y comparado con la concentración teórica para calcular el valor porcentaje de la recuperación. Los resultados se muestran a continuación.

$$\% \text{ de recuperación} = 100 \times \frac{\text{Concentración media recuperada}}{\text{Concentración teórica}}$$

Concentración teórica (µg/ml)	Concentración media recuperada (µg/ml)	Recuperación %
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

Linealidad

Los estudios de linealidad se realizaron como recomienda el protocolo EP6-A de CLSI. Fue preparada una muestra de suero de 100,0 µg/ml y se hicieron diluciones proporcionales al suero humano negativo al levetiracetam. Las concentraciones de levetiracetam oscilaban entre 2,0 y 100,0 µg/ml. La linealidad a diluciones específicas fue considerada aceptable si la diferencia porcentual era del ±10% entre los valores de

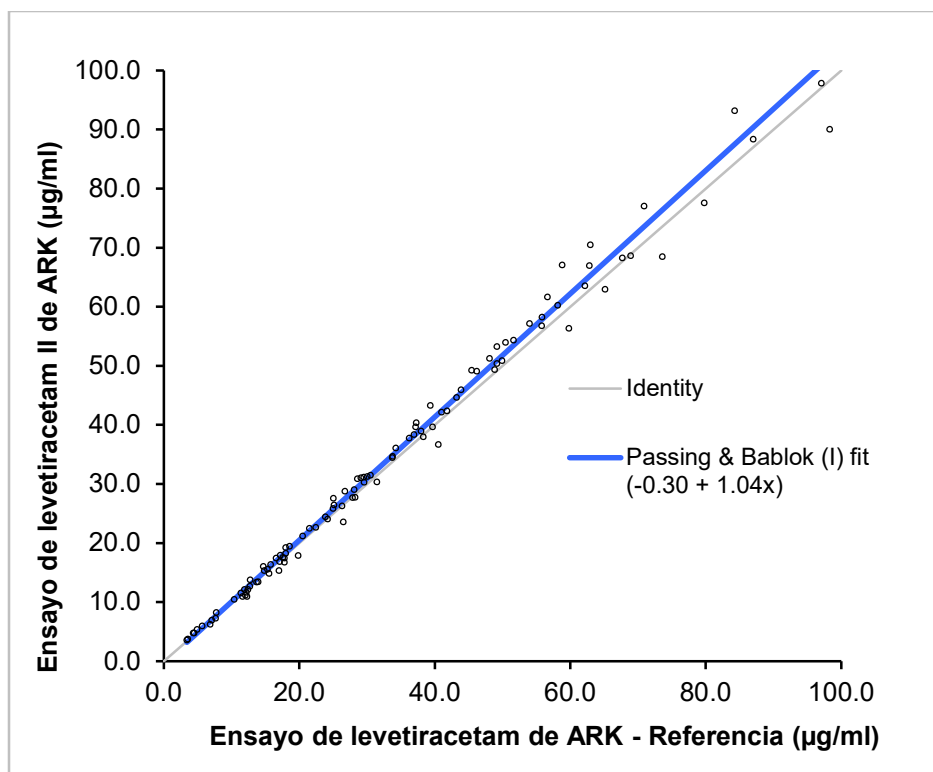
regresión previstos de primer y de segundo orden, o $\pm 15\%$ por debajo de 3,0 $\mu\text{g/ml}$. Se ha constatado una relación lineal entre 2,0 y 100,0 $\mu\text{g/ml}$. Los resultados se muestran a continuación.

Valor estimado ($\mu\text{g/ml}$)	Resultados ($\mu\text{g/ml}$)	Resultados previstos (de primer orden)	Resultados previstos (de segundo orden)	Diferencia (en %)
0,0	0,1	NA	NA	NA
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

Comparación de métodos

Fueron investigadas las correlaciones ateniéndose al Protocolo EP9-A2 del CLSI. Los resultados del Ensayo de levetiracetam II de ARK realizado en el Beckman Coulter AU680 fueron comparados con los resultados del ensayo de referencia de levetiracetam de ARK realizado en el Roche/Hitachi 917. Las concentraciones de levetiracetam oscilaban entre 3,4 $\mu\text{g/ml}$ y 98,3 $\mu\text{g/ml}$. Abajo figuran los resultados de la regresión de Passing-Bablok¹⁶ para este estudio (con límites de confianza del 95%).

Pendiente	1,04	(de 1,03 a 1,06)
Intersección en y	-0,30	(De -0,78 a 0,11)
Coefficiente de correlación (r^2)	0,99	(De 0,985 a 0,993)
Número de muestras	104	



Precisión

La precisión fue determinada según el procedimiento descrito en el protocolo EP5-A3 de CLSI. En el estudio fueron usados controles de tres niveles y tres muestras de suero humano que contenían levetiracetam. Cada nivel fue ensayado por cuadruplicado dos veces al día durante 20 días. Las series diarias distaban entre sí al menos dos horas. Fue calculada la precisión intraserial y la interdiaria, la DE total y los CVs porcentuales. Los resultados se muestran a continuación. Criterios de aceptación: <10% CV total.

Muestra	N	Promedio (µg/ml)	Intraserial		Interdiario		Total	
			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
Control de levetiracetam ARK								
BAJO	160	7,6	0,16	2,1	0,09	1,2	0,18	2,3
MEDIO	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
Suero humano								
BAJO	160	7,7	0,11	1,4	0,06	0,8	0,12	1,6

MEDIO	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

Sustancias interferentes

Fueron realizados estudios de interferencias empleando como guía el protocolo EP7-A3 de CLSI. Fueron evaluadas concentraciones clínicamente altas de las siguientes sustancias potencialmente interferentes en sueros con niveles conocidos de levetiracetam (aprox. 15 y 50 µg/ml). Fue ensayada cada muestra usando el Ensayo del levetiracetam II de ARK junto con un control sérico del levetiracetam. La medición del levetiracetam resultó en un error ≤10% en presencia de sustancias interferentes a los niveles testados.

Sustancia interferente	Concentración interferente	Porcentaje de recuperación	
		15 µg/ml de levetiracetam	50 µg/ml de levetiracetam
Albumina humana	12 g/dl	98,7	99,9
Bilirrubina (conjugada)	72 mg/dl	100,2	100,9
Bilirrubina (no 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 reumatoide	1080 UI/ml	98,8	94,5
Triglicéridos	1670 mg/dl	98,6	95,9
Ácido úrico	30 mg/dl	91,0	98,8

Especificidad

El levetiracetam es hidrolizado a su metabolito principal ácido *2-pirrolidona-N-butírico* (ucb L057) y dos metabolitos menores.³ También se probaron otros medicamentos administrados rutinariamente con levetiracetam y fármacos antiepilépticos para determinar si estos compuestos afectan a la cuantificación de las concentraciones de levetiracetam utilizando el Ensayo de levetiracetam II de ARK. Se añadieron altos niveles de dichos compuestos en las muestras de suero mezclado con nivel terapéutico de levetiracetam bajo (15 µg/ml) y alto (50 µg/ml). Las muestras fueron analizadas y las concentraciones de levetiracetam de las muestras que contenían el interferente fueron comparadas con el control sérico.

Metabolitos

Fue probada la reactividad cruzada del metabolito ucb L057.

Metabolito	ucb L057 (µg/ml)	(en %) Reactividad cruzada		(en %) Interferencia	
		Levetiracetam 15 µg/ml	Levetiracetam 50 µg/ml	Levetiracetam 15 µg/ml	Levetiracetam 50 µg/ml
ucb L057:					
ácido2- pirrolidona-N- butírico	250,0	0,0	0,0	0,8	0,1

Interferencia con fármacos

Debido a las similitudes estructurales, el brivaracetam (Briviact®) presenta una reacción cruzada sustancial en el ensayo de levetiracetam II de ARK. Las mediciones de levetiracetam no deben realizarse con el ensayo ARK cuando ambos fármacos estén en circulación.

El anticuerpo específico para levetiracetam no da reacción cruzada con otros fármacos antiepilépticos ni con otros fármacos coadministrados. Fue añadida una alta concentración de cada compuesto al suero humano normal con los conocidos niveles de levetiracetam (aprox. 15 y 50 µg/ml) para luego realizar un ensayo con un control sérico de levetiracetam. La medición del levetiracetam resultó en un error ≤10% en presencia de compuestos a los niveles testados.

Compuesto	Concentración (µg/ml)	Compuesto	Concentración (µg/ml)
Acetaminofén	500	Nortriptilina	20
Ácido acetilsalicílico	1000	Oxcarbazepina	50
Amitriptilina	20	Fenobarbital	200
Cafeína	100	Fenitoína	200
Carbamazepina	120	Primidona	100
Clonazepam	50	Probenecid	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 unid./ml	Ácido valproico	500
Hidroclorotiazida	20	Verapamilo	100
Ibuprofeno	500	Vigabatrina	150
Lamotrigina	250	Warfarina	250
Naproxeno	500	Zonisamida	250

13 Bibliografía

1. KEPPRA®. Prescribing Information (KEPPRA Tablets, KEPPRA XR™, KEPPRA Oral Solution and KEPPRA Injection), 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 registradas

ARK[™] es una marca registrada de **ARK** Diagnostics, Inc.

Donde aparezcan otros nombres de producto, estos también podrían ser marcas registradas.

U.S. Patent No. 8,168,756



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revisado en October del 2025
1600-1065-00ES Rev 07