



ARK™ Levetiracetam Assay

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo di ARK Diagnostics, Inc. prima di effettuare il dosaggio ARK Levetiracetam Assay ed attenersi scrupolosamente alle istruzioni ivi riportate. L'affidabilità dei risultati analitici è garantita soltanto se le istruzioni del foglietto illustrativo vengono seguite attentamente.

Segnalare eventuali incidenti gravi avvenuti con il dispositivo al fabbricante e all'autorità competente appropriata, secondo i casi. Una sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni è disponibile tramite Eudamed (Banca dati europea dei dispositivi medici), SRN: US-MF-000023925.

Servizio Clienti



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



2797

EC REP

Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
Paesi Bassi

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Svizzera

Legenda dei simboli utilizzati

	Codice del lotto	 YYYY-MM-DD	Utilizzare entro/Data di scadenza
	Numero di catalogo		Fabbricante
	Mandatario	 2797	Marchio CE con il numero di identificazione dell'organismo notificato
	Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i>		Limiti di temperatura
	Consultare le istruzioni per l'uso		Reagente 1/Reagente 2
	Uso consentito esclusivamente su prescrizione		

1 Denominazione

ARKTM Levetiracetam Assay

2 Finalità d'uso

ARK Levetiracetam Assay è un immunodosaggio enzimatico omogeneo previsto per la determinazione quantitativa di levetiracetam in campioni di siero o plasma umano con analizzatori di chimica clinica automatizzati. Le concentrazioni di levetiracetam possono essere di ausilio nella gestione dei pazienti trattati con tale farmaco.

3 Riassunto e spiegazione del test

Il levetiracetam (KEPPRA®, (S)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidin acetamide) è un farmaco anticonvulsivante approvato come terapia aggiuntiva per il trattamento dell'epilessia.¹

4 Principi del metodo

ARK Levetiracetam Assay è un immunodosaggio omogeneo basato sul principio di competizione tra il levetiracetam presente nel campione e il levetiracetam marcato con l'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) per il legame con il reagente anticorpo. Quando quest'ultimo si lega all'anticorpo, l'attività enzimatica diminuisce. In presenza di levetiracetam nel campione, l'attività enzimatica aumenta ed è direttamente proporzionale alla concentrazione di levetiracetam. L'enzima attivo converte il coenzima nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) in NADH, misurato spettrofotometricamente come velocità di cambiamento dell'assorbanza. La G6PDH nel siero endogeno non interferisce con i risultati poiché il coenzima NAD agisce unicamente con l'enzima batterico usato nel dosaggio.

5 Reagenti

REF	Descrizione del prodotto	Quantità/Volume
5024-0001-00	ARK Levetiracetam Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpi policlonali di coniglio anti-levetiracetam, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, conservanti e stabilizzanti	1 x 28 mL
	Reagente R2 – Enzima Levetiracetam marcato con G6PDH batterica, tampone, sieroalbumina bovina, conservanti e stabilizzanti	1 x 14 mL

Manipolazione e conservazione dei reagenti

I reagenti ARK Levetiracetam Assay vengono forniti in stato liquido, pronti per l'uso e possono essere utilizzati immediatamente dopo essere stati tolti dal frigorifero. Prima dell'uso, i reagenti devono essere conservati a 2-8°C (36–46°F), in posizione verticale e chiusi ermeticamente con il tappo. Se conservati secondo le istruzioni, i reagenti si mantengono stabili fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta. Non congelare i reagenti. Evitare l'esposizione prolungata a temperature superiori a 32°C (90°F).

Se i reagenti non vengono conservati correttamente, le prestazioni del dosaggio possono risultare compromesse.

6 Avvertenze e precauzioni

- Per uso **diagnostico in vitro**. Solo su prescrizione medica.
- I reagenti **R1** e **R2** sono forniti come kit combinato e non devono essere utilizzati in modo intercambiabile con i reagenti contrassegnati da numeri di lotto differenti.

7 Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi

- Spetta a ciascun laboratorio fornire un campione valido per l'analisi secondo le proprie procedure di qualità.
- Va utilizzato un campione di siero o di plasma. Per garantire la riproducibilità dei risultati, si raccomanda di utilizzare la stessa matrice di campioni per i singoli pazienti. Un campione in condizioni di equilibrio dinamico, con livelli minimi (pre-dose) è in genere ritenuto il più idoneo per il monitoraggio terapeutico del levetiracetam. Annotare l'ora del prelievo di sangue dall'ultima dose.
- Non è possibile usare sangue intero. Con questo dosaggio possono essere utilizzati i seguenti anticoagulanti:
 - eparina di sodio
 - eparina di litio
 - EDTA di potassio
- Il prelievo di sangue deve essere eseguito utilizzando provette dedicate compatibili per l'uso con il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM).
- Seguire le raccomandazioni del produttore delle provette per la raccolta, il trattamento e la centrifugazione.
- Il documento GP44-A4 del CLSI illustra le procedure volte a ridurre al minimo gli artefatti dovuti alla raccolta e alla manipolazione dei campioni per i comuni test di laboratorio.¹¹
- **T trattare il sangue quanto prima dopo il prelievo per preparare il siero o il plasma, poiché in caso di presenza prolungata di sangue intero si può verificare l'idrolisi di levetiracetam.**²⁻³

- NON USARE GEL SEPARATORI.
- Evitare la formazione di schiuma e ripetuti cicli di congelamento/ scongelamento per assicurare l'integrità del campione da quando viene prelevato fino a quando viene sottoposto al test.
- La fibrina, i globuli rossi e altre sostanze particolose possono dare luogo a risultati errati. Assicurare un'adeguata centrifugazione.
- La presenza di bolle d'aria o schiuma nei campioni può determinare un volume insufficiente di campione dispensato e causare la generazione di risultati errati.
- I campioni chiarificati possono essere conservati fino a una settimana a 2-8°C. Se il test verrà eseguito oltre questo intervallo di tempo, i campioni devono essere conservati congelati ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) fino a quattro settimane prima di essere sottoposti all'analisi. Ridurre al minimo i cicli di congelamento-scongelamento.
- **Trattare tutti i campioni dei pazienti come potenzialmente infettivi.**

8 Procedura

Materiali forniti

ARK Levetiracetam Assay – **REF** 5024-0001-00

Materiali necessari – forniti a parte

ARK Levetiracetam Calibrator – **REF** 5024-0002-00

Quality Controls – ARK Levetiracetam Control – **REF** 5024-0003-00

Strumenti

È possibile che i reagenti **R1** e **R2** debbano essere trasferiti in un contenitore del reagente specifico per l'analizzatore, prima dell'uso. Evitare la contaminazione crociata tra **R1** e **R2**.

Il dosaggio può essere utilizzato su numerosi analizzatori di chimica clinica automatizzati con determinazione fotometrica a 340 nm. Consultare la scheda tecnica specifica dell'analizzatore per la programmazione del dosaggio, che può essere richiesta al distributore o al Servizio clienti ARK. Le schede dei protocolli di applicazione, suddivise secondo le categorie CLIA o recanti il marchio CE, sono state verificate dal fabbricante. Spetta al laboratorio eseguire tutte le procedure di validazione appropriate per l'utilizzo del dosaggio con altre impostazioni o altri analizzatori.

Per la manutenzione giornaliera fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

Sequenza analitica

Per l'esecuzione o la calibrazione del dosaggio fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

Calibrazione

Eseguire la procedura di calibrazione completa (a 6 punti) utilizzando i calibratori ARK Levetiracetam Calibrator A, B, C, D, E e F; analizzare i calibratori in duplicato. È necessario eseguire la calibrazione ogni qualvolta venga utilizzato un kit di reagenti con un nuovo numero di lotto. Verificare la curva di calibrazione con almeno due livelli dei controlli di qualità, conformemente al piano per l'assicurazione della qualità stabilito dal proprio laboratorio.

Quando ripetere la calibrazione

- Ogni qualvolta venga utilizzato un nuovo numero di lotto dei reagenti
- Se indicato dai risultati del controllo di qualità
- Se richiesto dai protocolli di laboratorio standard

Controllo di qualità (CQ)

Spetta ai laboratori stabilire le procedure CQ per il dosaggio ARK Levetiracetam Assay. Tutti i controlli di qualità e i test devono essere eseguiti in conformità alle disposizioni locali e/o nazionali o ai requisiti per l'accreditamento.

Le buone pratiche di laboratorio prevedono l'analisi di almeno due livelli di controlli di qualità (punti decisionali medici basso ed elevato) ogniqualvolta vengono analizzati i campioni del paziente e quando viene eseguita la calibrazione. Esaminare i valori dei controlli per individuare eventuali tendenze o variazioni. Qualora vengano rilevate tendenze o scostamenti, o se il recupero del controllo non rientra nel range specificato, controllare tutti i parametri operativi conformemente alle procedure di qualità del laboratorio clinico. Contattare il Servizio Clienti per assistenza.

Protocollo di diluizione manuale

Per ottenere una stima dei livelli di farmaco nei campioni contenenti concentrazioni oltre il limite superiore di quantificazione, diluire manualmente il campione con il calibratore zero (CAL A). Moltiplicare il risultato ottenuto dal dosaggio per il fattore di diluizione.

Fattore di diluizione manuale = $\frac{\text{volume di campione} + \text{volume di CAL A}}{\text{volume di campione}}$

9 Risultati

Riportare i risultati espressi nelle unità µg/mL o µmol/L. Per convertire i risultati da µg/mL levetiracetam a µmol/L levetiracetam, moltiplicare µg/mL

per 5,88. Il valore di levetiracetam ottenuto con questo dosaggio deve essere utilizzato congiuntamente ad altre informazioni cliniche. Per eventuali codici di errore dei risultati fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

10 Limiti della procedura

Questo dosaggio è previsto per l'uso unicamente con siero o plasma; fare riferimento alla sezione "**Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi**". È generalmente buona norma utilizzare sempre lo stesso metodo (e la stessa matrice) per il singolo paziente a causa della possibile variabilità da metodo a metodo. Consultare la sezione "**Valori previsti**" sottostante.

Il brivaracetam (Briviact®)⁴ interferisce con le misurazioni del levetiracetam (Keppra®) con il dosaggio ARK Levetiracetam. Il dosaggio ARK non deve essere utilizzato per il monitoraggio di levetiracetam in pazienti interessati da un cambio di terapia farmacologica che riguarda i farmaci Keppra e Briviact. I livelli sierici di levetiracetam e/o brivaracetam devono essere confermati con un metodo cromatografico valido laddove vi sia la possibilità che entrambi i farmaci siano presenti in circolo.

11 Valori previsti

Un range di riferimento per il levetiracetam non è stato ben definito. Sono stati proposti range di riferimento per il controllo delle crisi epilettiche che includono concentrazioni da 6 a 46 µg/mL (da 35 a 270 µmol/L; campioni con livelli minimi). Tali range non sono stati tuttavia convalidati da adeguati studi clinici controllati e in generale la relazione tra queste concentrazioni sieriche e la risposta clinica non è stata ben definita.⁵⁻⁹ Le concentrazioni di levetiracetam devono essere usate unitamente alle informazioni ottenute mediante valutazioni cliniche e altre procedure diagnostiche. I livelli di levetiracetam in circolo (concentrazioni sieriche) possono essere influenzati dall'aderenza (compliance), dalla funzionalità renale, dalla gravidanza, dalle interazioni tra farmaci e dal momento del prelievo di sangue. La risposta clinica a queste concentrazioni nel sangue può inoltre subire variazioni a causa della progressione della malattia e dell'aggiunta o sospensione di farmaci concomitanti che possono interagire dal punto di vista farmacodinamico con i livelli di levetiracetam in circolo.

Il range di riferimento delle concentrazioni di farmaco indicato implica soltanto un limite inferiore sotto al quale è relativamente improbabile che si abbia una risposta terapeutica e un limite superiore sopra il quale è relativamente probabile che si abbia tossicità nella popolazione di pazienti specifica oggetto di studio. In linea generale, i medici che utilizzano range

di riferimento come questi devono ricordare che, alla luce delle variazioni individuali, i pazienti possono ottenere benefici terapeutici con concentrazioni sieriche di farmaco al di fuori di tali range e la tossicità si può manifestare a livelli inferiori al limite inferiore del range di riferimento. L'ora del prelievo deve essere standardizzata di modo che i livelli minimi di concentrazione sierica siano misurati immediatamente prima della dose successiva, preferibilmente al mattino.

12 Caratteristiche specifiche di prestazione

Ciascun laboratorio è tenuto a verificare le prestazioni usando i parametri stabiliti per il proprio analizzatore. Le caratteristiche di prestazione illustrate di seguito sono state ottenute con un sistema Roche/Hitachi 917.

Sensibilità

Limite di quantificazione (LOQ)

Il LOQ del dosaggio ARK Levetiracetam Assay è stato determinato secondo le linee guida del protocollo CLSI EP17-A ed è definito come la concentrazione più bassa alla quale si osservano una precisione e un recupero inter-dosaggi accettabili (CV $\leq 20\%$ con recupero $\pm 15\%$). Il LOQ è risultato pari a 2,0 $\mu\text{g/mL}$ e può dipendere dalle prestazioni specifiche dell'analizzatore.

Intervallo del dosaggio

L'intervallo analitico del dosaggio è compreso tra 2,0 e 100,0 $\mu\text{g/mL}$. Riportare i risultati inferiori a questo intervallo come $< 2,0 \mu\text{g/mL}$ o come inferiori al limite di quantificazione (LOQ) inferiore specifico dell'analizzatore stabilito nel proprio laboratorio. Riportare i risultati superiori a questo intervallo come $> 100,0 \mu\text{g/mL}$ o come superiori al limite di quantificazione (LOQ) superiore specifico dell'analizzatore stabilito nel proprio laboratorio.

Recupero

L'accuratezza (recupero analitico) è stata verificata aggiungendo il levetiracetam concentrato al siero umano negativo per il levetiracetam. Un concentrato stock di levetiracetam purissimo è stato aggiunto volumetricamente a siero umano negativo per il levetiracetam, per ottenere le concentrazioni di farmaco dell'intervallo del dosaggio. Sei replicati di ciascun campione sono stati analizzati su un analizzatore di chimica clinica automatizzato. È stata calcolata la media dei risultati, che sono stati confrontati con la concentrazione target e con il recupero percentuale calcolato. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante.

$$\text{Recupero (\%)} = 100 \times \frac{\text{concentrazione recuperata media}}{\text{concentrazione teorica}}$$

Concentrazione teorica (µg/mL)	Concentrazione recuperata media (µg/mL)	Recupero (%)
2,0	1,9	95,8
4,0	3,8	94,6
10,0	10,0	100,0
20,0	19,2	95,9
45,0	44,1	98,0
80,0	79,3	99,1
100,0	105,3	105,3

Linearità

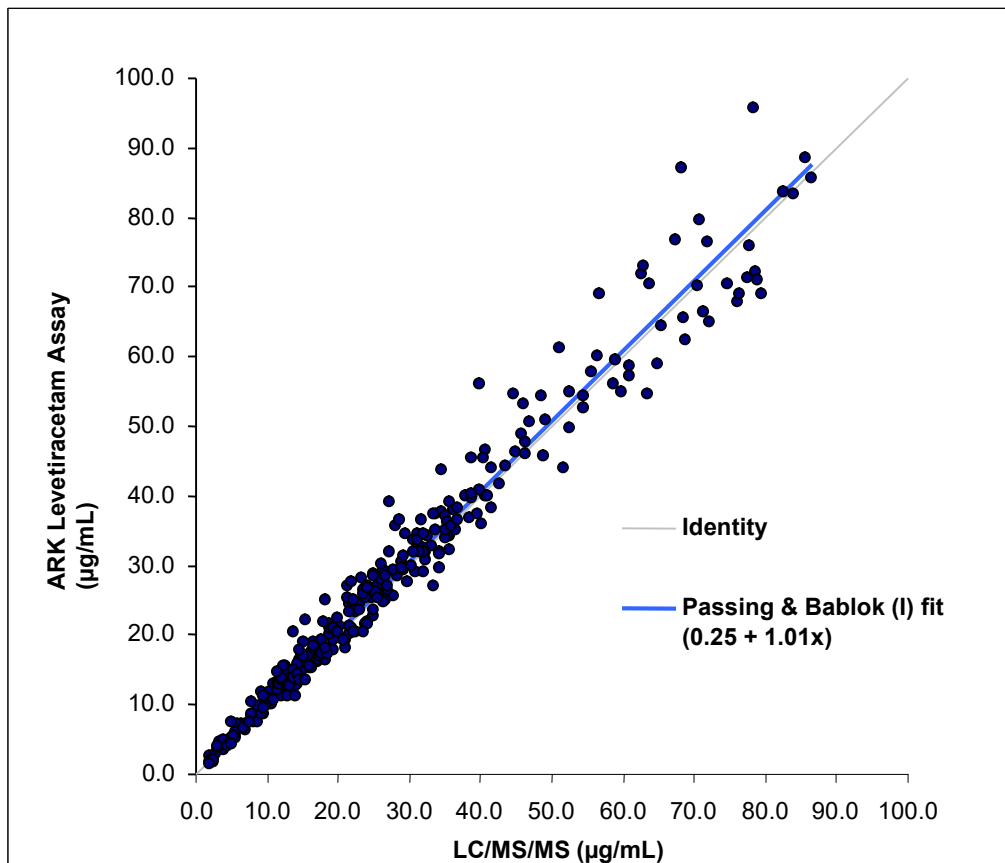
Sono stati condotti degli studi di linearità, come raccomandato nel protocollo EP6-A del CLSI/NCCLS. È stato preparato un campione di siero di 100,0 µg/mL e sono state eseguite delle diluizioni proporzionali con siero umano negativo per il levetiracetam. Le concentrazioni di levetiracetam sono risultate comprese tra 1,0 e 100,0 µg/mL. La linearità a diluizioni specifiche è stata considerata accettabile se la differenza percentuale era pari al ±10% rispetto al valore di regressione del 1° e del 2° ordine previsto o ±15% inferiore a 3,0 µg/mL. È stata dimostrata una relazione lineare tra 2,0 e 100,0 µg/mL. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante.

Valore stimato (µg/mL)	Risultati (µg/mL)	Risultati previsti 1° ordine	Risultati previsti 2° ordine	Differenza (%)
2,0	1,9	2,1	2,4	13,2
3,0	3,2	3,1	3,4	7,6
4,0	4,1	4,2	4,3	4,8
5,0	5,3	5,2	5,3	3,1
6,0	6,4	6,2	6,3	2,0
7,0	7,6	7,2	7,3	1,3
8,0	8,4	8,3	8,3	0,7
9,0	9,5	9,3	9,3	0,3
10,0	10,7	10,3	10,3	-0,1
20,0	20,7	20,6	20,4	-1,3
30,0	31,0	31,0	30,5	-1,4
40,0	41,3	41,3	40,8	-1,2
50,0	51,9	51,6	51,1	-0,9
60,0	60,3	61,9	61,6	-0,5
70,0	71,2	72,2	72,1	-0,1
80,0	81,4	82,5	82,8	0,3
90,0	93,7	92,8	93,5	0,7
100,0	104,6	103,1	104,3	1,2

Confronto dei metodi

Sono stati eseguiti degli studi di correlazione usando il protocollo EP9-A2 NCCLS del CLSI. I risultati ottenuti con il dosaggio ARK Levetiracetam Assay sono stati confrontati con i risultati ottenuti mediante LC/MS/MS. Le concentrazioni di levetiracetam sono risultate comprese tra 2,0 µg/mL e 86,4 µg/mL. I risultati dell'analisi di regressione di Passing-Bablok¹⁰ dello studio sono illustrati di seguito (con intervallo di confidenza al 95%).

Pendenza	1,01	(0,99 - 1,03)
Intercetta y	0,25	(-0,24 - 0,63)
Coefficiente di correlazione (r^2)	0,97	(0,96 - 0,97)
Numero di campioni	305	



Precisione

La precisione è stata determinata in base a quanto descritto nel protocollo EP5-A2 del CLSI/NCCLS. Per lo studio sono stati utilizzati i controlli a tre livelli e tre campioni di siero umano provenienti da pool contenenti levetiracetam. Ciascun livello è stato analizzato in quadruplicato due volte al giorno per 20 giorni. Ciascuna analisi giornaliera è stata eseguita ad almeno due ore di distanza dalla precedente. È stato eseguito il calcolo della DS e del CV percentuale intra-dosaggio, inter-giornaliero e totale. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante. Criteri di accettazione: CV totale <10%.

Campione	N	Media (µg/mL)	Intra- dosaggio		Inter- giornaliero		Totale	
			DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)
ARK Levetiracetam Control								
BASSO	160	7,5	0,25	3,4	0,23	3,2	0,34	4,5
MEDIO	160	29,4	0,85	2,9	0,83	2,8	1,08	3,7
ALTO	160	73,4	2,14	2,9	2,03	2,8	3,08	4,2
Siero umano								
BASSO	160	6,9	0,26	3,8	0,22	3,1	0,33	4,8
MEDIO	160	30,2	0,87	2,9	1,10	3,7	1,23	4,1
ALTO	160	75,5	2,19	2,9	2,35	3,1	3,31	4,4

Sostanze interferenti

Sono stati condotti studi sulle sostanze interferenti usando il protocollo EP7-A2 del CLSI/NCCLS come riferimento. Sono state analizzate concentrazioni clinicamente elevate delle seguenti sostanze potenzialmente interferenti nel siero con livelli noti di levetiracetam (circa 15 e 50 µg/mL). Ciascun campione è stato analizzato usando il dosaggio ARK Levetiracetam Assay e un controllo sierico di levetiracetam. La misurazione del levetiracetam ha dato luogo ad un errore ≤10% con i livelli di sostanze interferenti testate.

Sostanza interferente	Concentrazione della sostanza interferente	Recupero (%)	
		15 µg/mL di levetiracetam	50 µg/mL di levetiracetam
Albumina	12 g/dL	99,8	102,6
Bilirubina - coniugata	70 mg/dL	100,4	102,1
Bilirubina - non coniugata	70 mg/dL	99,3	107,9
Colesterolo	535 mg/dL	105,3	94,0
Gammaglobuline	12 g/dL	99,8	109,5
Emoglobina	1000 mg/dL	98,6	100,9
Intralipid®	1500 mg/dL	97,1	99,8
Fattore reumatoide	1100 UI/mL	98,1	106,4
Trigliceridi	1033 mg/dL	96,8	100,2
Acido urico	30 mg/dL	99,6	102,5

Specificità

Il levetiracetam viene idrolizzato nel suo principale metabolita, l'acido 2-pirrolidone-*N*-butirrico (ucb L057) e in due metaboliti minori.³ Sono stati analizzati anche i medicinali che vengono di routine somministrati in concomitanza al levetiracetam ed altri farmaci antiepilettici per stabilire se tali composti influiscono sulla determinazione quantitativa delle concentrazioni di levetiracetam usando il dosaggio ARK Levetiracetam Assay. Livelli elevati di tali composti sono stati aggiunti ai pool di siero che contenevano livelli terapeutici bassi (15 µg/mL) ed elevati (50 µg/mL) di levetiracetam. I campioni sono stati analizzati e le concentrazioni di levetiracetam nei campioni contenenti le sostanze interferenti sono state confrontate con il siero di controllo.

Metaboliti

Il metabolita ucb L057 è stato analizzato per rilevare l'eventuale reattività crociata.

Metabolita	ucb L057 (µg/mL)	Reattività crociata (%)		Interferenza (%)	
		Levetiracetam 15 µg/mL	Levetiracetam 50 µg/mL	Levetiracetam 15 µg/mL	Levetiracetam 50 µg/mL
ucb L057: acido 2- pirrolidone- <i>N</i> - butirrico	250,0	-0,2	1,3	-3,0	6,6

Farmaci interferenti

In virtù di similarità strutturali, il brivaracetam (Briviact®) presenta una marcata reattività crociata nel dosaggio ARK Levetiracetam. Il dosaggio ARK non deve essere utilizzato per la misurazione del levetiracetam se entrambi i farmaci sono presenti in circolo.

L'anticorpo selettivo per il levetiracetam non ha dato luogo a reattività crociata con altri antiepilettici o farmaci analizzati, somministrati in concomitanza. Un'alta concentrazione di ciascuno dei composti farmaceutici è stata addizionata a siero umano normale contenente livelli noti di levetiracetam (circa 15 e 50 µg/mL); i campioni così ottenuti sono stati analizzati unitamente a un controllo sierico per il levetiracetam. La misurazione del levetiracetam ha dato luogo ad un errore ≤10% con i livelli di composti farmaceutici testati.

Sostanza	Conc. della sostanza analizzata (µg/mL)	Recupero (%)	
		15 µg/mL di levetiracetam	50 µg/mL di levetiracetam
Acetaminofene	200	99,3	97,5
Acido acetilsalicilico	1000	103,2	98,9
Amitriptilina	20	98,4	100,7
Caffeina	100	95,4	97,7
Carbamazepina	120	101,1	99,7
Clonazepam	50	100,2	100,4
Ciclosporina A	40	99,9	98,4
Diazepam	50	100,3	98,6
Digossina	40	92,9	100,2
Eritromicina	200	99,0	97,9
Etosuccimide	250	98,1	101,1
Felbamato	250	100,8	97,9
Gabapentina	100	101,3	96,3
Eparina	200 unità/mL	97,0	97,2
Idroclorotiazide	20	98,2	98,9
Ibuprofen	500	98,5	99,2
Lamotrigina	250	94,3	102,4

Naproxene	500	99,0	101,3
Nortriptilina	20	99,3	97,8
Oxcarbazepina	50	95,5	100,4
Fenobarbital	200	98,8	99,4
Fenitoina	200	97,8	96,8
Primidone	100	97,7	97,3
Probenecid	600	100,5	101,5
Acido salicilico	500	95,1	98,4
Sulfametossazolo	400	97,9	96,3
Sulfisoxazolo	400	100,6	100,4
Teofillina	250	96,6	101,1
Tiagabina	200	99,0	97,5
Topiramato	250	94,7	99,2
Trimetoprim	40	102,0	99,3
Acido valproico	500	98,7	96,2
Verapamil	100	100,3	96,4
Vigabatrin	150	94,0	97,1
Warfarin	250	96,6	102,3
Zonisamide	250	100,3	101,7

Bibliografia

1. KEPPRA®. Foglietto illustrativo (KEPPRA compresse, KEPPRA XR™, KEPPRA soluzione orale e KEPPRA iniezione), 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. Briviact®. 2016. Foglietto illustrativo. UCB, Inc. (Smyrna, GA).
5. Leppik, I. E. et al. 2002. Effective levetiracetam doses and serum concentrations: Age effects. *Epilepsia* **43** (Suppl 7):240.
6. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* **25**:347-363.
7. Splinter, M. Y. 2005. Pharmacokinetic properties of new antiepileptic drugs. *Journal Of Pharmacy Practice* **18**:444-460.
8. 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.
9. 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.
 10. 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.
 11. Istituto per gli standard clinici e di laboratorio (CLSI). *Procedure per la manipolazione e il trattamento di campioni di sangue per comuni esami di laboratorio; Linea guida approvata – Quarta edizione.* Documento CLSI GP44-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

14 Marchi commerciali

ARKTM è un marchio commerciale di **ARK** Diagnostics, Inc.

Altri marchi o nomi di prodotti sono marchi commerciali dei rispettivi proprietari.

Brevetto U.S.A. n. 8,168,756



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revisione gennaio 2025
1600-0169-00IT Rev 07