

ARK™ Topiramate Assay

Lesen Sie diesen ARK Diagnostics Inc Beipackzettel von. für den ARK Topiramate-Test vor der Verwendung sorgfältig durch. Beachten Sie die Anweisungen des Beipackzettels. Die Zuverlässigkeit der Testergebnisse kann nicht garantiert werden, wenn von den Anweisungen auf dem Beipackzettel abgewichen wird.

Melden Sie alle schwerwiegenden Vorfälle im Zusammenhang mit diesem Produkt dem Hersteller und gegebenenfalls der zuständigen Behörde. Eine Zusammenfassung der Sicherheit und Leistung ist über die EUDAMED (Europäische Datenbank für Medizinprodukte) erhältlich, SRN: US-MF-000023925.

Customer Service











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

Key to Symbols Used

	Chargenkennzeichnung	 YYYY-MM-DD	Verwendbar bis/Verfallsdatum
	Katalognummer		Hersteller
	Authorisierte EU-Vertretung		CE-Zeichen mit Kennnummer der Benannten Stelle
	Medizinprodukt zur in-vitro-Diagnostik		Temperaturgrenzen
	Lesen Sie die Gebrauchsanweisung durch.		Reagenz 1/Reagenz 2
Rx Only	Verschreibungspflichtig		

1 Name

ARK™ Topiramate Assay

2 Verwendungszweck

Der ARK Topiramate-Test ist ein homogener Enzymimmuntest zur quantitativen Bestimmung von Topiramats in Humanserum oder Plasma auf automatisierten, klinischen Analysegeräten. Topiramate-Konzentrationen können als Hilfe zur Einstellung von mit Levetiracetam behandelten Patienten verwendet werden.

3 Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Topiramate (2,3:4,5-Di-O-isopropylidene-β-D-fructopyranose sulfamate) is an anti-convulsant drug approved for use in the treatment of epilepsy and is often prescribed as monotherapy or as one component of a multiple anti-epileptic drug therapy.¹

4 Principles of the Procedure

Der ARK Topiramate-Test ist ein homogener Enzymimmuntest, bei dem der Wirkstoff in der Probe mit einem mit dem Enzym Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (G6PDH) markierten Topiramate-Epitop um die Bindung an dem Antikörperreagenz konkurriert. Wenn Letzteres den Antikörper bindet, sinkt die Enzymaktivität. Ist Analyt in der Probe vorhanden, erhöht sich die Enzymaktivität. Sie ist direkt proportional zur Wirkstoffkonzentration. Das aktive Enzym wandelt das Koenzym Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) in NADH um, das spektralphotometrisch als Änderung der Extinktionsrate gemessen wird. Das endogene G6PDH hat keinen störenden Einfluss, da das Koenzym NAD lediglich mit dem bakteriellen Enzym im Assay interagiert.

5 Reagenzien

REF	Produktbeschreibung	Anzahl/ Volumen
5015-0001-00	ARK™ Topiramate Assay Reagenz [R1] — Antikörper/Substrat Polyklonaler Kaninchen-Antikörper* für Topiramate, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin- Dinukleotid, bovines Serumalbumin, Konservierungsmittel und Stabilisatoren	1 X 28 mL
	Reagenz [R2] — Enzym Mit bakteriellem G6PDH markiertes Topiramate- Epitop, Puffer, bovines Serumalbumin, Konservierungsmittel und Stabilisatoren	1 X 14 mL

*Antikörper werden selektiv an einer epitopischen funktionellen Gruppe des Topiramats produziert.

Reagenz, Transport und Lagerung

Die Reagenzien für den ARK Topiramate -Test werden als gebrauchsfertige Flüssigkeit geliefert und können direkt aus dem Kühlschrank verwendet werden. Werden die Reagenzien nicht verwendet, müssen sie bei 2–8 °C aufrecht und mit sicher verschlossenem Schraubdeckel gelagert werden. Bei Lagerung entsprechend den Anweisungen sind die Reagenzien bis zum auf dem Etikett aufgedruckten Verfallsdatum stabil. Frieren Sie die Reagenzien nicht ein. Vermeiden Sie längeren Einfluss von Temperaturen über 32 °C. **Eine falsche Lagerung der Reagenzien kann die Testleistung beeinträchtigen.**

6 Warnings and Precautions

- **In-vitro-Diagnostikum**, nur für die professionelle Anwendung im Labor.
- Verschreibungspflichtig. *Achtung: Gemäß US Bundesrecht darf dieses Produkt nur von einem zugelassenen Arzt oder auf dessen Anordnung verkauft werden.*
- Die Reagenzien R1 und R2 werden als zusammengehöriger Satz geliefert und dürfen nicht mit Reagenzien anderer Chargennummern verwendet werden.

7 Specimen Collection and Preparation for Analysis

- Jedes Labor ist selbst dafür verantwortlich, gemäß seinen Qualitätsverfahren eine geeignete Probe für die Analyse bereitzustellen.
- Benötigt wird Serum oder Plasma. Aus Gründen der Konsistenz empfiehlt es sich, für einzelne Patienten die gleiche Probenmatrix zu verwenden. Proben, die nach Einstellung einer konstanten Dosis (trough pre-dose) abgenommen worden sind, haben sich als konsistenteste Form zur therapeutischen Medikamenten-überwachung von Topiramate bewährt. Die Zeit zwischen der letzten Medikamentengabe und der Blutentnahme sollten notiert werden.
 - Natrium-Heparin
 - Lithium-Heparin
 - Kalium-EDTA
- Die Blutabnahme muss mit Entnahmeröhrchen erfolgen, die für das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) geeignet sind.
- Befolgen Sie bei der Abnahme, Verarbeitung und Zentrifugierung der Probe die Empfehlungen des Herstellers des Entnahmeröhrchens.
- Das CLSI-Dokument GP44-A4 beschreibt Verfahren zur Minimierung von Artefakten bei der Probenabnahme und -handhabung bei üblichen Labortests.²

- Vermeiden Sie Schaumbildung und ein wiederholtes Einfrieren und Auftauen, um die Integrität der Proben von der Entnahme bis zum Zeitpunkt der Analyse zu bewahren.
- Fibrin, rote Blutkörperchen und andere Partikel können fehlerhafte Ergebnisse verursachen. Achten Sie auf eine angemessene Zentrifugation.
- Die Bildung von Bläschen oder Schaum in der Probe kann zu falschen, zu niedrigen Ergebnissen führen und dazu, dass nicht ausreichend Probenmaterial zur Verfügung steht.
- Jedes Labor sollte sich mit der verfügbaren Literatur und den internen Daten zur Probenstabilität vertraut machen.
- Basierend auf Studien von ARK Diagnostics können geklärte Proben bei 2 bis 8°C bis zu einer Woche gelagert werden. Wenn sich die Analyse um mehr als eine Woche verzögert, können die Proben bis zu vier Wochen vor der Analyse tiefgefroren ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) gelagert werden. Achten Sie darauf, die Anzahl der Einfrier-Auftau-Zyklen auf ein Minimum zu beschränken.
- **Behandeln Sie alle Patientenproben so, als wären sie infektiöses Material.**

8 Vorgehensweise

Mitgelieferte Materialien

ARK Topiramate Assay – **REF** 5015-0001-00

Benötigte Materialien – separate Bestellung

ARK Topiramate Calibrator – **REF** 5015-0002-00

Qualitätskontrollen – ARK Topiramate Control – **REF** 5015-0003-00

Geräte

Reagenzien **R1** und **R2** können vor der Verwendung in gerätespezifische Reagenzbehälter umgefüllt werden. Vermeiden Sie eine Kreuzkontamination von **R1** und **R2**.

Viele automatisierte klinisch-chemische Analysensysteme mit photometrischer Bestimmung bei 340 nm sind geeignet. Informationen zur Programmierung des ARK Topiramate Assays finden Sie im gerätespezifischen Applikationsprotokoll. Dieses erhalten Sie von Ihrem Lieferanten bzw. vom ARK Kundenservice. Die Applikationsprotokolle, die CLIA-kategorisiert wurden oder ein CE-Zeichen tragen, wurden vom Hersteller verifiziert. Es liegt in der Verantwortung des Labors, für die Durchführung des Assays mit anderen Einstellungen oder anderen Analysensystemen die erforderlichen Validierungen durchzuführen.

Informationen zur täglichen Wartung finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch.

Testsequenz

Zum Start bzw. zur Kalibrierung des Tests finden Sie Informationen in dem Benutzerhandbuch des betreffenden Gerätes.

Calibration

Perform a full calibration (6- point) procedure using the ARK Topiramate Calibrators A, B, C, D, E, and F; test calibrators in duplicate. Calibration is required with each new reagent kit lot number. Überprüfen Sie die Kalibrationskurve mit mindestens zwei Qualitätskontrollstufen gemäß dem in Ihrem Labor festgelegten Qualitätssicherungsplan. Kalibrator A wird als Null-Kalibrator verwendet.

Zeitpunkt der Neukalibrierung

- Immer dann, wenn eine neue Chargennummer der Reagenzien verwendet wird.
- Wenn dies aufgrund der Ergebnisse der Qualitätskontrolle angezeigt ist.
- Wenn dies entsprechend den Standardlaborprotokollen vorgeschrieben ist.

Qualitätskontrolle (QC)

Labors sollten für den ARK Topiramate-Test Qualitätskontrollverfahren festlegen. Alle Forderungen zur Qualitätskontrolle und zum Test sollten unter Berücksichtigung der lokalen, Landes- und Bundesvorschriften oder Zulassungsforderungen durchgeführt werden.

In der Laborpraxis hat es sich bewährt, dass mindestens zwei Konzentrationen (unterer und oberer medizinischer Entscheidungspunkt) der Qualitätskontrolle an jedem Tag getestet werden, an denen Patientenproben analysiert werden und jedes Mal, wenn eine Kalibrierung durchgeführt wird. Überwachen Sie die Kontrollwerte auf Trends oder Abweichungen. Wenn Sie Trends oder Abweichungen erkennen oder eine Wiederfindung innerhalb des definierten Kontrollbereiches nicht möglich ist, prüfen Sie alle Betriebsparameter entsprechend den Qualitätsverfahren Ihres Labors. Weitere Unterstützung erhalten Sie vom Kundendienst.

Manuelles Verdünnungsprotokoll

Um Wirkstoff-Konzentrationen in Proben über 54 µg/mL zu schätzen, verdünnen Sie die Probe manuell mit dem Null-Kalibrator (CAL A). Multiplizieren Sie das Messergebnis mit dem Verdünnungsfaktor.

Manueller Verdünnungsfaktor = $\frac{\text{Volumen der Probe} + \text{Volumen des Kalibrators CAL A}}{\text{Probenvolumen}}$

9 Ergebnisse

Report result units as $\mu\text{g/mL}$ or $\mu\text{mol/L}$. To convert results from $\mu\text{g/mL}$ topiramate to $\mu\text{mol/L}$ topiramate, multiply $\mu\text{g/mL}$ by 2.95. The topiramate value from this assay should be used in conjunction with other clinical information. Refer to the instrument specific operator's manual for any result error codes.

10 Limitations of Procedure

Dieser Test ist nur für die Nutzung mit Serum oder Plasma vorgesehen; weitere Informationen finden Sie im Abschnitt **Probenentnahme und Vorbereitung auf die Analyse** sowie **Spezifische Leistungsmerkmale**

11 Expected Values

Ein therapeutischer Bereich für Topiramat wurde noch nicht genau definiert. Zwischen den Topiramat-Konzentrationen im Blutkreislauf und Toxizität, Nebenwirkungen bzw. klinischer Wirksamkeit besteht eine inkonsistente Korrelation.³ Eine Überwachung der Topiramat-Konzentrationen bei Patienten ist daher gerechtfertigt.

Für die Anfallskontrolle wurden verschiedene Referenzbereiche vorgeschlagen, darunter Talspiegel-Konzentrationen von 5 bis 20 $\mu\text{g/mL}$ (15 bis 60 $\mu\text{mol/L}$)³⁻⁶ sowie 2 bis 10 $\mu\text{g/mL}$ ⁷ in der Neuropsychopharmakotherapie. Eine Überwachung von Topiramat während und nach der Schwangerschaft wird empfohlen.⁸

Die Topiramat-Konzentrationen sollten in Zusammenhang mit Informationen aus klinischen Untersuchungen und sonstigen Diagnoseverfahren verwendet werden. Die Ärzte sollten die Patienten bei Beginn der Therapie und bei Anpassung der Dosis sorgfältig überwachen. Die Pharmakokinetik kann deutlich abweichen, insbesondere bei Begleitmedikation, eingeschränkter Nierenfunktion und in Abhängigkeit vom Alter. Bei einzelnen Patienten kann es erforderlich sein, im Laufe der Zeit mehrere Proben zu nehmen, um konstante Konzentrationen zu bestimmen.

12 Spezifische Leistungsmerkmale

Die Daten sind repräsentativ für automatische klinische Analysegeräte. Jedem Labor obliegt die Überprüfung der Leistungsmerkmale mit den für das Analysegerät festgelegten Geräteparametern. Die folgenden

Leistungsmerkmale wurden auf einem System von Roche/Hitachi 917 ermittelt.

Empfindlichkeit

Quantifizierungsgrenze (LOQ)

Das LOQ für den ARK Topiramat-Test wurde entsprechend CLSI EP17-A bestimmt und ist als die niedrigste Konzentration definiert, bei der eine akzeptable Testgenauigkeit und Wiederfindung beobachtet wurde ($\leq 20\%$ CV bei einer Wiederfindung von $\pm 15\%$). Das LOQ wurde mit $1,5 \mu\text{g/mL}$ bestimmt und kann von den Leistungsmerkmalen des Analysegeräts ab.

Messbereich

Der Messbereich beträgt $1,5$ bis $54,0 \mu\text{g/mL}$. Melden Sie Ergebnisse unterhalb dieses Bereichs von $<1,5 \mu\text{g/mL}$ oder unterhalb des analysegerätspezifischen unteren LOQ, den Ihr Labor festgesetzt hat. Melden Sie Ergebnisse oberhalb dieses Bereichs von $>54,0 \mu\text{g/mL}$ oder oberhalb des oberen analysegerätspezifischen LOQ, den Ihr Labor festgesetzt hat.

Wiederfindung

Die Genauigkeit (analytische Wiederfindung) wurde durch Zusatz des konzentrierten Wirkstoffs Topiramat in Topiramat-freies humanem Serum erreicht. Eine Stocklösung konzentrierten, hochreinen Topiramat wurde Topiramat-freiem Humanserum zugesetzt, um Medikamentenkonzentrationen über den gesamten Messbereich zu erhalten. 6 Replikate jeder Probe wurden auf einem automatisierten klinischen Analysegerät gemessen. Aus den Ergebnissen wurde der Mittelwert gebildet und mit der Sollkonzentration die prozentuale Wiederfindung berechnet. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst

$$\% \text{ Prozentuale Wiederfindung} = \frac{100 \times \text{mittlere wiedergefundene Konzentration}}{\text{Theoretische Konzentration}}$$

Theoretische Konzentration ($\mu\text{g/mL}$)	Wiedergefundener Konzentration Mittelwert ($\mu\text{g/mL}$)	Prozentuale Wiederfindung
1,5	1,4	95,6
2,5	2,7	106,7
4,0	4,2	104,2
5,0	5,3	106,0

6,0	6,4	106,7
10,0	10,4	103,8
15,0	15,5	103,4
30,0	30,8	102,6
45,0	47,3	105,0
55,0	58,9	107,1

Linearität

Gemäß CLSI-Protokoll EP6-Ed2 wurden Linearitätsstudien durchgeführt. Eine Serumprobe mit einer Konzentration von 60,0 µg/mL wurde hergestellt und proportional mit Topiramat-freiem Humanserum verdünnt. Die Topiramat-Konzentrationen lagen zwischen 1,8 und 54 µg/mL. Die Linearität wurde zwischen 1,8 und 54,0 µg/mL nachgewiesen mit nicht mehr als 12% Abweichung von der Linearität. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Nominaler Wert (µg/mL)	Mittelwert (µg/mL) (N=6)	Abweichung von der Linearität (µg/mL)	% Abweichung von der Linearität
1.8	1.7	-0.21	-11.3%
2.4	2.4	-0.11	-4.6%
3.0	3.0	-0.14	-4.4%
3.6	3.7	-0.04	-1.0%
4.2	4.4	0.07	1.7%
4.8	4.9	-0.03	-0.6%
5.4	5.8	0.20	3.6%
6.0	6.3	0.05	0.7%
18.0	18.9	0.25	1.4%
30.0	31.4	0.35	1.1%
42.0	44.8	1.32	3.0%
54.0	56.5	0.65	1.2%

Methodenvergleich

Korrelationsstudien wurden nach CLSI/NCCLS-Protokoll EP9-A2 durchgeführt. Die Ergebnisse des ARK Topiramat-Tests wurden mit den Ergebnissen handelsüblicher FPIA Immunotests verglichen. Die Topiramat-Konzentrationen lagen zwischen 1,5 µg/mL und 53,4 µg/mL. Die Ergebnisse der Passing-Bablok⁹ - Regressionsanalyse für die Studie finden Sie weiter unten.

Steigung	0.99
y- Schnittpunkt	- 0.17
Korrelationskoeffizient (r^2)	0.99
Anzahl Proben	113

Genauigkeit

Die Genauigkeit wurde wie in dem CLSI/NCCLS-Protokoll EP5-A2 beschrieben bestimmt. Für die Studie wurden Topiramat-Kontrollen mit drei verschiedenen Konzentrationen verwendet. Jede Kontrollkonzentration wurde viermal zweimal täglich zwanzig Tage lang getestet. Zwischen jedem der Durchläufe pro Tag lagen mindestens zwei Stunden. Es wurden die Werte innerhalb der Durchläufe, zwischen den Tagen, der Gesamt-SD-Wert und die prozentualen CVs berechnet. Die Ergebnisse finden Sie hier. Akzeptanzkriterien: <10 % Gesamt-CV.

Probe	N	Mittelwert ($\mu\text{g/mL}$)	Innerhalb der Durchläufe		Zwischen den Tagen		Innerhalb des Labors	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
1	160	2,4	0,08	3,4	0,05	2,0	0,10	4,3
2	160	10,2	0,24	2,4	0,14	1,4	0,28	2,7
3	160	40,2	1,19	2,9	0,64	1,6	1,29	3,2

Störende Substanzen

Studien zu störenden Substanzen wurden nach dem CLSI/NCCLS-Protokoll EP7-A2 als Richtlinie durchgeführt. Getestet wurden klinisch hohe Konzentrationen folgender potenziell störender Substanzen in Serum mit bekannten Topiramat -Konzentrationen (zwischen 5 und 20 $\mu\text{g/mL}$). Jede Probe wurde mit dem ARK- Topiramat-Test gemessen, zusätzlich wurde eine Topiramat-Serumkontrolle getestet. Bei der Topiramat - Bestimmung ergab sich in Gegenwart der störenden Substanzen bei den getesteten Konzentrationen ein Fehler von $\leq 10\%$.

Störender Stoff	Störender Stoff Konzentration
Albumin	12 g/dL
Bilirubin	60 mg/dL
Cholesterol	301 mg/dL

Gamma-Globulin	10 g/dL
Hämoglobin	1000 mg/dL
Heparin	200 Einheiten/mL
Rheumafaktor	1000 IU/mL
Triglyceride	1105 mg/dL
Harnsäure	25 mg/dL

Spezifität

Die Kreuzreaktivität wurde für ein bekanntes Topiramat-Abbauprodukt getestet. Andere routinemäßig zusammen mit Topiramat und Mitteln gegen Epilepsie verabreichte Medikamente wurden ebenfalls getestet, um zu prüfen, ob diese Verbindungen die Quantifizierung der Zonisamid-Konzentrationen im ARK Topiramat-Test verändern. Hohe Konzentrationen dieser Verbindungen führten zu Spikes in Serumpools mit niedrigen (5 µg/mL) und hohen (20 µg/mL) therapeutischen Topiramat-Konzentrationen. Die Proben wurden analysiert und die Topiramat-Konzentrationen der Proben mit dem störenden Stoff mit dem Kontrollserum verglichen.

Abbauprodukte

Abbauprodukte des Topiramats finden sich vor allem im Urin von Patienten, die mit Topiramat behandelt werden.³ ARK Topiramat-Testserum und Plasmaergebnisse dürften kaum durch die Abbauprodukte des Wirkstoffs Topiramat betroffen sein, da die Plasmawerte der Abbauprodukte in der Regel klinisch nicht signifikant sind. Das folgende Abbauprodukt wurde auf Kreuzreaktivitäten getestet.

Abbau- produkt	Abbau- produkt Konz. (µg/mL)	Prozentuale Kreuzreaktivität		Prozentuale Störung	
		Topirama t niedrig	Topiramat hoch	Topira mat niedrig	Topira mat hoch
9- Hydroxy- Topiramat	40,0	1,2	1,6	8,6	3,2

Gegenseitige Beeinflussung von Wirkstoffen

Der Topiramat-selektive Antikörper zeigte keine Kreuzreaktivität mit anderen getesteten Wirkstoffen gegen Epilepsie bzw. gleichzeitig verabreichten Wirkstoffen. Eine hohe Konzentration jeder Verbindung wurde im normalen Humanserum mit Spikes für bekannte Topiramat-

Konzentrationen (etwa 5 und 20 µg/mL) markiert und mit einer Topiramat-Serumkontrolle getestet. Die Messung des Topiramats ergab einen Fehler von ≤10 % bei Gegenwart der Wirkstoff-Verbindungen mit den getesteten Konzentrationen.

Verbindung	Konzentration (µg/mL)	Verbindung	Konzentration (µg/mL)
Acetaminophen	50	Levetiracetam	200
Acetazolamide	50	Methysergide	100
Alprazolam	20	Metoprolol	100
Amitriptyline	10	Nadolol	150
Acetylsalicylic acid	100	Naproxen	600
Atenolol	50	Nimodipine	100
Caffeine	100	Nortriptyline	10
Carbamazepine	100	Oxcarbazepine	50
Chlorthalidone	100	Phenelzine	15
Clonazepam	50	Phenobarbital	40
Clorazepate	20	Phenytoin	50
Diazepam	50	Primidone	100
Dichlorphenamide	40	Protriptyline	20
Ethosuximide	500	Salicylic Acid	750
Famotidine	50	Sulfanilamide	2000
Felbamate	500	Tiagabine	200
Flurazepam	20	Tolbutamide	750
Furosemide	10	Valproic Acid	200
Gabapentin	100	Verapamil	100
Hydrochlorothiazide	60	Vigabatrin	150
Ibuprofen	500	Zonisamide	200
Lamotrigine	100		

13 Bezugnahmen

1. Topamax® Prescribing Information. 2009. Janssen Pharmaceuticals Inc. (Titusville, NJ); www.topamax.com.
2. 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.
3. Johannessen, S. I. *et al.* 2003. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit.* **25**:347-63.
4. Johannessen Landmark, C. *et al.* 2020. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **16**, 227–238.
5. 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.

6. Patsalos, P. N. *et al.* 2018. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update. *Ther Drug Monit* **40**:526-548.
7. Hiemke, C. *et al.* 2018. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* **51**:9-62.
8. 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.
9. Bablok, W., Passing, H., Bender, R., and 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**:783-90.
10. Britzi, M. *et al.* 2005. Pharmacokinetic and Metabolic Investigation of Topiramate Disposition in Healthy Subjects in the Absence and in the Presence of Enzyme Induction by Carbamazepine. *Epilepsia* **46**:378-84.

14 Marken

ARKTM ist eine Marke der **ARK** Diagnostics, Inc.

Sonstige Marken oder Produktnamen sind Marken der betreffenden Inhaber.
U.S. Patent No. 5,952,187



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Überarbeitet im März 2025
1600-0105-00DE Rev 07