


## **ARK<sup>TM</sup> Lacosamide Assay**












Lea atentamente el presente folleto ilustrativo de ARK Diagnostics, Inc. antes de usar el Ensayo de lacosamida 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. El sistema de prueba del Ensayo de lacosamida de ARK incluye kits de prueba para el Ensayo de lacosamida de ARK, el Calibrador de lacosamida de ARK y el Control de lacosamida de ARK (suministrados por separado).

### **Atención al cliente**

 **ARK Diagnostics, Inc.**  
48089 Fremont Blvd  
Fremont, CA 94538 EE. UU.  
Tel.: 1-877-869-2320  
Fax: 1-510-270-6298  
customersupport@ark-tdm.com  
www.ark-tdm.com

  
Emergo Europe  
Prinsessegracht 20  
2514 AP La Haya  
Países Bajos

### **Leyenda de los símbolos empleados**

	Código del lote	 AAAA-MM-DD	Fecha de caducidad
	Nº de catálogo		Fabricante
	Representante autorizado		Distintivo CE
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Límite de temperatura
	Consultar las instrucciones para el uso	 	Reactivo 1/ Reactivo 2
<b>Rx Only</b>	Para uso exclusivo bajo prescripción médica		

## 1 Nombre

**ARK<sup>TM</sup> Lacosamide Assay**

## 2 Uso previsto

El Ensayo de lacosamida de ARK es un inmunoensayo enzimático homogéneo concebido para la determinación cuantitativa de la lacosamida en suero humano empleando analizadores químico-clínicos automatizados. Los resultados obtenidos se emplean para la monitorización de los niveles de lacosamida con el fin de optimizar la terapia administrada.

Atención: La Ley Federal autoriza la venta de este sistema solo por parte de un médico autorizado o por orden de él.

## 3 Resumen y explicación de la prueba

La lacosamida (*Vimpat*<sup>®</sup>, UCB, Inc.) [(R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida] está indicada para la terapia adyuvante de las crisis epilépticas focales en pacientes de edad  $\geq 17$  años.<sup>1</sup>

## 4 Principios del procedimiento

El Ensayo de lacosamida de ARK es un inmunoensayo homogéneo basado en la competición entre el fármaco presente en la muestra y la lacosamida marcada 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 es directamente proporcional a 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
5033-0001-00	<b>ARK Lacosamide Assay</b> <b>Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato</b> Anticuerpos policlonales de conejo contra la lacosamida, glucosa-6-fosfato, dinucleótido de nicotinamida y adenina, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes	1 X 28 ml
	<b>Reactivo R2 – Enzima</b> Lacosamida marcada con G6PDH bacteriana, tampón, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes	1 X 14 ml

### Manipulación y almacenamiento de reactivo

Los reactivos del Ensayo de lacosamida 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 y 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.** En base a los datos disponibles, los reactivos han resultado estables hasta un máximo de 60 días estando cargados en el instrumento.

Los productos ARK para la lacosamida 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 uso diagnóstico *in vitro*. Para uso exclusivo bajo prescripción médica.
- Los reactivos R1 y R2 se suministran juntos en un kit y no se deberían intercambiar con reactivos que lleven otro número de lote.
- Los reactivos contienen ≤0,09% de azida de sodio.
- Los valores de este ensayo deberían ser usados exclusivamente en relación con la información arrojada por las evaluaciones clínicas y otros procedimientos diagnósticos.

## 7 Recogida de muestras y preparación para el análisis

- Se necesita suero. Tomar una muestra en estado estable (dosis mínima antes de la administración) para garantizar una correcta monitorización terapéutica de la lacosamida. Anotar el tiempo transcurrido del momento de recogida de la sangre desde la última administración.
- Recoger la sangre con tubos adecuados para el uso de la monitorización terapéutica del fármaco (TDM).
- 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.
- Una vez eliminada la parte sólida, las muestras se pueden almacenar a 2 - 8°C durante una semana como máximo. Si va a transcurrir más de una semana antes de ejecutarse la prueba, congelar las muestras ( $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ) durante un máximo de cuatro semanas. 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 lacosamida ARK – **REF** 5033-0001-00

### Material requerido (se suministra por separado)

Calibrador de lacosamida ARK – **REF** 5033-0002-00

Controles de calidad – Control de lacosamida ARK – **REF** 5033-0003-00

### 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**.

### Secuencia del ensayo

Para ejecutar o calibrar el ensayo, véase el manual de uso y la hoja sinóptica de la instrumentación.

### Calibración

Ejecutar una calibración completa (de 6 puntos) usando los calibradores de lacosamida ARK A, B, C, D, E, y F; probar los calibradores por duplicado. 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. CAL A es el blanco de la calibración.

Recalibrar cada vez que se utilizan reactivos de un nuevo lote o siempre que lo indiquen los resultados del control de calidad (véase **Control de calidad** más abajo). Se necesitan resultados de control de calidad aceptables para validar una curva de calibración nueva. Si se utiliza un nuevo kit de reactivos con el mismo número de lote, validar el sistema mediante el análisis de los controles.

La curva de calibración guardada se ha revelado efectiva para al menos 14 días (en base a los datos disponibles).

### Control de calidad (QC)

Los laboratorios deben establecer procedimientos QC para el Ensayo de lacosamida 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. Asegurarse de que los resultados del control de calidad cumplan con los criterios de aceptación antes de anotar en el informe los resultados del paciente.

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.

### **Protocolo de dilución manual**

El rango de medición del Ensayo de lacosamida de ARK va de 0,5 a 24,00 µg/ml. Las muestras que contenían lacosamida en concentraciones más elevadas (> 24,00 µg / ml) se sometieron a ensayo por dilución de la muestra dentro del rango de medición. Diluir la muestra con calibrador cero (CAL A). Se recomienda un factor de dilución cuádruple. Multiplicar los resultados del ensayo por el factor de dilución.

Factor de dilución manual =  $\frac{\text{volumen de la muestra} + \text{volumen del CAL A}}{\text{volumen de la muestra}}$

Volumen de la muestra

## **9 Resultados**

La unidad para expresar los resultados es µg/ml o µmol/l. Para convertir los resultados de µg/ml de lacosamida a µmol/l, multiplique por 3,995 el valor en µg/ml. El valor de lacosamida 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.

No ha sido definido claramente ningún margen terapéutico para la lacosamida. Fue propuesto un rango de referencia entre 5 µg/ml y 10 µg/ml<sup>2</sup> o entre 10 µg/ml y 20 µg/ml<sup>3</sup>. *Los valores de este ensayo deberían ser usados exclusivamente en relación con la información arrojada por las evaluaciones clínicas y otros procedimientos diagnósticos. Véase Valores previstos.*

## **10 Limitaciones del procedimiento**

Este ensayo está concebido para ser usado con suero; véase también 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.

## 11 Valores previstos

La monitorización terapéutica del fármaco antiepiléptico (FAE) se utiliza en todo el mundo como una ayuda para individualizar la terapia. Han sido publicadas diversas directrices que ponen de relieve las peculiaridades de los FAE y las características de la epilepsia y que hacen que dicho seguimiento sea de gran utilidad.<sup>4-7</sup> No ha sido definido claramente ningún intervalo terapéutico para la lacosamida. Fue propuesto un rango de referencia entre 5 µg/ml y 10 µg/ml<sup>2</sup> o entre 10 µg/ml y 20 µg/ml<sup>3</sup>. Las concentraciones en estado estacionario se obtienen a los 3 días de tratamiento.<sup>8</sup> Las concentraciones séricas de lacosamida aumentaban en función de la dosis, no dependían de la edad y eran mayores en mujeres que en hombres.<sup>9</sup> La coadministración de carbamazepina y fenitoína (inductores de enzimas metabolizadoras de fármacos) puede disminuir las concentraciones séricas de lacosamida de manera sustancial.<sup>9,10</sup>

La monitorización de las concentraciones de lacosamida no debe ser el único método para la gestión de la terapia farmacológica. Los valores de este ensayo deberían ser usados en relación con la información arrojada por las evaluaciones clínicas y otros procedimientos diagnósticos. Es tarea de los médicos monitorizar cuidadosamente los pacientes durante la terapia y en el ajuste de la dosis.

## 12 Características de rendimiento específicas

Cada laboratorio es responsable de verificar el rendimiento usando los parámetros establecidos para sus analizadores. Las características de rendimiento que se indican a continuación fueron obtenidas con un analizador AU680 de Beckman Coulter.

### Sensibilidad

#### Límite de cuantificación (LoQ)

Las características de rendimiento se determinaron en conformidad con CLSI EP17-A2 para el Ensayo de lacosamida de ARK. El rendimiento de cada analizador puede variar.

Criterio	Lacosamida (µg/ml)
Límite de blanco (LoB); N=60 $\mu B + 1,645 DE$ , donde $DE = 0,000$	0,000
Límite de detección (LoD); N=60 $LoB + 1,652 DE$ , donde $DE = 0,006$	0,010
Límite de cuantificación (LoQ); N=40 $LoQ - 2 DE > LoD$ Con recuperación y linealidad aceptables	0,40

El laboratorio en cuestión tiene la responsabilidad de determinar los criterios para el informe sobre las concentraciones de lacosamida. A este efecto, esto es lo que sugiere CLSI EP17-A2:

Resultado  $\leq$  LoB                      anotar "no detectado; concentración < LoD"

LoB < resultado < LoQ    anotar "analito detectado; concentración < LoQ"

Resultado  $\geq$  LoQ                      anotar el resultado medido

### **Rango de medición**

El rango de medición del Ensayo de lacosamida de ARK va de 0,5 a 24,00  $\mu\text{g/ml}$ . Las muestras que contengan lacosamida en concentraciones más elevadas ( $>24,00 \mu\text{g/ml}$ ) pueden ser ensayadas diluyendo la muestra dentro del rango de medición para obtener un resultado cuantitativo útil, o bien, pueden ser recogidas en el informe como "detectadas por encima del rango de medición". Véase **Apartado 8 Procedimiento. Protocolo de dilución manual**.



## Recuperación

La recuperación analítica se calculó añadiendo lacosamida concentrada a suero humano negativo a la lacosamida. Fue añadido un volumen determinado de un concentrado certificado procedente de un lote de lacosamida altamente pura al suero humano negativo a la lacosamida, representándose así las concentraciones del fármaco a través del margen del ensayo. Se ensayaron seis réplicas para cada muestra. Fue calculado el promedio de los resultados y comparado con la concentración teórica para calcular el valor porcentaje de la recuperación.

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

Concentración teórica (µg/ml)	Concentración media recuperada (µg/ml)	Recuperación porcentual (%)
0,40	0,36	90,4
0,50	0,47	93,3
1,00	1,04	104,2
3,00	3,07	102,3
6,00	6,15	102,6
9,00	8,92	99,1
15,00	14,42	96,1
20,00	21,15	105,8

Porcentaje medio de recuperación: 99,2

## Linealidad

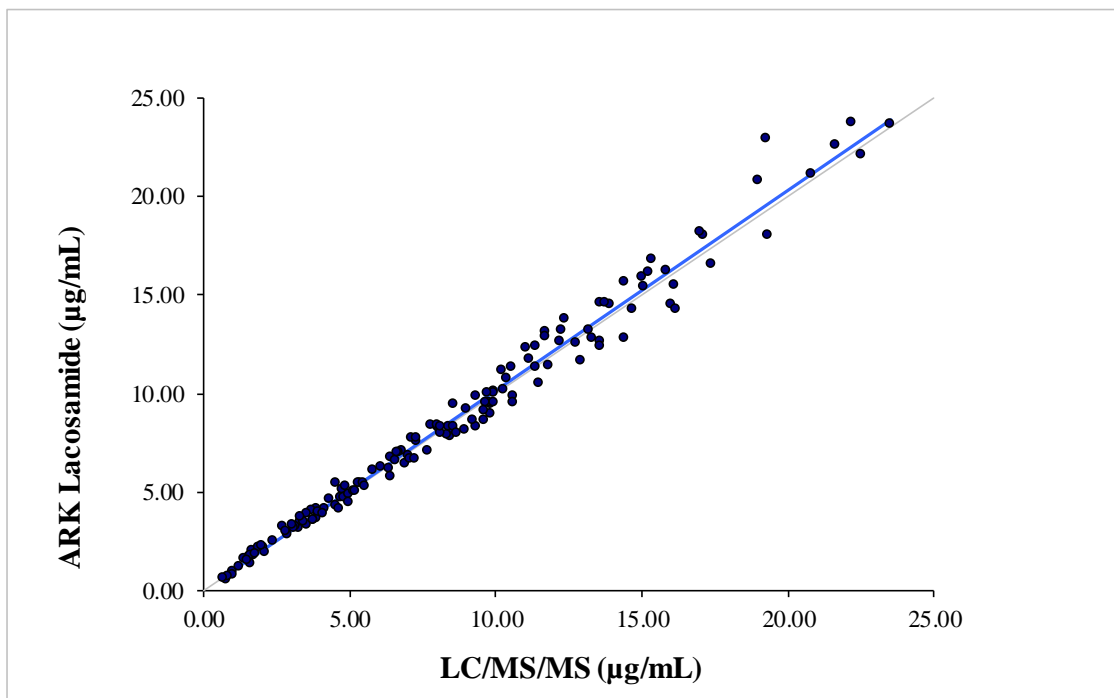
Los estudios de linealidad se realizaron como recomienda el EP6-A de CLSI. Fue preparada una muestra de lacosamida en suero de 30,00 µg/ml y se hicieron diluciones proporcionales con suero humano negativo a la lacosamida. La linealidad a diluciones específicas fue considerada aceptable si la diferencia era del  $\pm 10\%$  entre los valores de regresión previstos de primer y de segundo orden, o  $\leq 0,20$  µg/ml por debajo de 1,00 µg/ml. Se constató una relación lineal entre 0,40 y 25,00 µg/ml ( $y = 0,9998x - 0,0170$ ).

Resultados (µg/ml)	nominales medidos (µg/ml)	Resultados previstos (de primer orden)	Resultados previstos (de segundo orden)	Diferencia
0,00	0,00	-0,02	-0,08	NA
0,40	0,36	0,38	0,33	-0,05 µg/ml
1,50	1,55	1,48	1,45	-2,0 %
3,00	2,95	2,98	2,98	0,0 %
6,00	5,83	5,98	6,02	0,7 %
9,00	8,91	8,98	9,05	0,7 %
12,00	12,01	11,98	12,05	0,6 %
15,00	15,02	14,98	15,04	0,4 %
18,00	18,11	17,98	18,01	0,2 %
21,00	21,41	20,98	20,97	-0,1 %
25,00	24,55	24,98	24,87	-0,4 %

## Comparación de métodos

Fueron realizados estudios de comparación de métodos empleando como guía el EP09-A3 de CLSI. Fueron comparados los resultados del Ensayo de lacosamida de ARK con los resultados de LC-MS/MS. Se realizó un análisis de regresión de Passing-Bablok para 150 muestras de suero con concentraciones de lacosamida conformes a LC-NS/MS que oscilaban entre 0,65 µg/ml y 23,50 µg/ml. Las estadísticas de la regresión de Pasing-Bablok <sup>11</sup> se muestran a continuación (con 95% de límites de confianza).

Pendiente	1,01	(de 0,99 a 1,04)
Intersección en y	0,03	(-0,10 a 0,15)
Coefficiente de correlación ( $r^2$ )	0,98	(0,98 a 0,99)
Número de muestras	150	



### Precisión

La precisión fue determinada según el procedimiento descrito en el EP05-A3 de CLSI. En el estudio fueron utilizados controles de tres niveles y tres muestras de lacosamida en suero humano agrupado. 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:  $\leq 10\%$  CV total.

Muestra	N	Promedio ( $\mu\text{g/ml}$ )	Repetibilidad Intraserial		Interdiario		Reproducibilidad Total	
			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
<b>Control de lacosamida de ARK</b>								
BAJO	160	1,55	0,049	3,1	0,049	3,1	0,070	4,5
MEDIO	160	7,13	0,202	2,8	0,204	2,9	0,287	4,0
ALTO	160	14,94	0,450	3,0	0,445	3,0	0,664	4,4
<b>Suero humano</b>								
BAJO	160	1,49	0,045	3,0	0,037	2,5	0,058	3,9
MEDIO	160	7,10	0,175	2,5	0,217	3,1	0,283	4,0
ALTO	160	15,18	0,456	3,0	0,432	2,8	0,657	4,3

### Sustancias interferentes

Fueron realizados estudios de interferencias empleando como guía el EP7-A2 de CLSI. Fueron evaluadas concentraciones clínicamente altas de las siguientes sustancias potencialmente interferentes en sueros con niveles conocidos de lacosamida (2,0 y 15,0 µg/ml). Fue ensayada cada muestra usando el Ensayo de la lacosamida de ARK junto con un control sérico de lacosamida. El resultado de la medición de la lacosamida arrojó un error ≤10% en presencia de sustancias interferentes a los niveles testados.

Sustancia interferente	Concentración interferente	Porcentaje de recuperación (%)	
		2,0 µg/ml Lacosamida	15,0 µg/ml Lacosamida
Albumina	12 g/dl	99,8	101,7
Bilirrubina (conjugada)	70 mg/dl	97,3	96,5
Bilirrubina (no conjugada)	70 mg/dl	101,1	98,3
Colesterol	600 mg/dl	95,8	100,1
Gamma globulina	12 g/dl	103,5	98,5
Hemoglobina	1000 mg/dl	101,0	101,6
Factor reumatoide	1000 UI/ml	97,3	96,8
Triglicéridos	1000 mg/dl	97,9	96,2
Ácido úrico	30 mg/dl	102,5	96,6

### Especificidad

#### *Metabolismo*

La lacosamida se elimina de la circulación sistémica principalmente por excreción renal y por biotransformación. Tras la administración oral e intravenosa de lacosamida, aproximadamente el 95% de la marca administrada se recuperó en la orina y menos del 0,5% en las heces. La marca fue excretada principalmente como lacosamida sin modificar (aproximadamente el 40% de la dosis), como su metabolito O-desmetil (aproximadamente el 30%) y una fracción polar de estructura desconocida (~20%). La exposición plasmática del mayor metabolito humano, la O-desmetil-lacosamida, es aproximadamente el 10% del de la lacosamida. No se conoce ninguna actividad farmacológica para este metabolito.<sup>1,12</sup>

### **Metabolito**

La reactividad cruzada del metabolito O-desmetil lacosamida (5,0 µg/ml o 30,0 µg/ml) en el Ensayo de lacosamida de ARK no resultó clínicamente significativa ( $\leq 3,0\%$  de reactividad cruzada). La lacosamida (2,0 µg/ml o 15,0 µg/ml en suero humano) fue ensayada en ausencia y en presencia del metabolito a concentraciones superiores a las previstas en condiciones normales.

O-desmetil lacosamida (µg/ml)	Lacosamida medida en ausencia o en presencia de metabolito (µg/ml)			
	Lacosamida (2,0 µg/ml)		Lacosamida (15,0 µg/ml)	
	Metabolito ausente	Metabolito presente	Metabolito ausente	Metabolito presente
5,0	2,2	2,2	No probado	
30,0	No probado		15,5	16,4

### **Reactividad cruzada**

En el Ensayo de lacosamida de ARK los compuestos relacionados a continuación no interfirieron en presencia de lacosamida (2,0 µg/ml y 15,0 µg/ml). Los niveles testados eran idénticos o superiores a las concentraciones fisiológicas o farmacológicas máximas. La concentraciones de lacosamida de las muestras que contenían el interferente fueron comparadas con el nivel de lacosamida en un control de suero normal.

Concentración del	compuesto probado (µg/ml)	Concentración del	compuesto probado (µg/ml)
Acetaminofén	200	Lincomicina	1000
Acetazolamida	100	Mefenitoína	100
Ácido acetilsalicílico	1000	Mesoridazina	10
Amikacina	100	Meticilina	250
Amitriptilina	20	Naproxeno	600
Amoxapina	10	Neomicina	1000
Anfotericina B	100	Niacina	100
Ampicilina	100	Nitrazepam	20
Ácido ascórbico	100	Nortriptilina	20
Baclofeno	100	Olanzapina	10
Bupropión	10	Oxcarbazepina	100
Cafeína	100	Paroxetina	10
Carbamazepina	100	2-fenil-2-etil-malonamida (PEMA)	1000
Cloranfenicol	250	Penicilina V	100
Clorpromazina	10	Perfenazina	100
Citalopram	10	Fenobarbital	200
Clobazam	100	Fenitoína	200
Clonazepam	10	Pregabalina	200

Concentración del	compuesto probado (µg/ml)	Concentración del	compuesto probado (µg/ml)
Ciclosporina A	40	Primidona	100
Diazepam	20	Procainamida	100
Digoxina	10	Proclorperazina	10
Doxepina	10	Ranitidina	100
Eritromicina	200	Rifampicina	100
Etanol	4000 (0,4%)	Risperidona	10
Etotoína	100	Sertralina	100
Etosuximida	250	Espectinomicina	100
Felbamato	250	Stiripentol	100
Fluoxetina	10	Sulfametoxazol	400
Furosemida	100	Teofilina	200
Gentamicina	100	Tioridazina	10
Haloperidol	10	Tobramicina	100
Heparina	200 U/ml	Tiagabina	200
Ibuprofeno	500	Topiramato	250
Imipramina	10	Trimetoprima	40
Kanamicina A	200	Ácido valproico	600
Gabapentina	200	Vancomicina	250
Lamotrigina	400	Vigabatrina	150
Levetiracetam	400	Zonisamida	400
Lidocaína	100		

### 13 Bibliografía

1. Información de prescripción. 2010. VIMPAT® UCB Inc. Smyrna, GA.
2. Kellinghaus, C. 2009. Lacosamide as treatment for partial epilepsy: Mechanisms of action, pharmacology, effects, and safety. *Ther Clin Risk Manag* **5**:757–766.
3. Greenaway, C. et al. 2010 A high-performance liquid chromatography assay to monitor the new antiepileptic drug lacosamide in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* **32**:448– 452.
4. Johannessen, S. I. et al. 2003 Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* **25**:347–363.
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. Krasowski, M. 2010. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals (Basel)* **3**:1909–1935.
7. Brandt, C. and T. W. May. 2011 Therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs. *J Lab Med* **35**:161–169.

8. Chung, S. S. 2010. Lacosamide: new adjunctive treatment option for partial-onset seizures. *Expert Opin Pharmacother* **11**:1595–1602.
9. Markoula, S. et al. 2014 Lacosamide serum concentrations in adult patients with epilepsy: The Influence of Gender, Age, Dose, and Concomitant Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit* **36**:494–498.
10. Contin, M. and F. Albani. 2013 Lacosamide therapeutic monitoring in patients with epilepsy: Effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* **35**:849-52.
11. Bablok, W. et al. 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 – 790.
12. Bialer, M. et al. 2007 Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the eighth Eilat conference (Eilat VIII). *Epilepsy Res* **73**:1–52.

## 14 Marcas registradas

**ARK™** es una marca registrada de ARK Diagnostics, Inc.  
Donde aparezcan otros nombres de producto, estos también podrían ser marcas registradas.



**ARK Diagnostics, Inc.**  
Fremont, CA 94538 EE. UU.

Impreso en EE.UU.  
Revisado en agosto del 2017  
1600-0391-00ES Rev 01