


ARKTM *Levetiracetam Assay*












Lesen Sie diesen ARK Diagnostics, Inc. Beipackzettel für den ARK Levetiracetam-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.

Kundenservice

 **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

 
 Emergo Europe
 Prinsessegracht 20
 2514 AP Den Haag
 Niederlande

Verwendete Symbole

	Chargenkennzeichnung	 JJJJ- MM-TT	Verwendbar bis/Verfallsdatum
	Katalognummer		Hersteller
	Authorisierte EU-Vertretung		CE-Zeichen
	Medizinprodukt zur in-vitro-Diagnostik		Temperaturgrenzen
	Lesen Sie die Gebrauchsanweisung durch.	 	Reagenz 1/ Reagenz 2
Rx Only	Für Berufsgebrauch		

1 Name

ARKTM *Levetiracetam Assay*

2 Verwendungszweck

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

3 Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Levetiracetam (**KEPPRA®**, **(S)- α -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid**) ist ein krampflösendes Medikament, das als Begleittherapie bei der Behandlung der Epilepsie zugelassen ist.¹

4 Grundlagen des Verfahrens

Der ARK Levetiracetam-Test ist ein homogener Enzymimmuntest, bei dem der Wirkstoff in der Probe mit einem mit dem Enzym Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (G6PDH) markierten Levetiracetam um die Bindung an dem Antikörperreagenz konkurriert. Wenn Letzteres den Antikörper bindet, sinkt die Enzymaktivität. Ist in der Probe das Medikament vorhanden, erhöht sich die Enzymaktivität direkt proportional zur Wirkstoffkonzentration. Das aktive Enzym wandelt das Koenzym Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) in NADH um, das spektralphotometrisch als Änderungsgeschwindigkeit in der Absorption gemessen wird. Das endogene G6PDH im Serum stört die Ergebnisse nicht, da das Koenzym NAD nur mit dem bakteriellen Enzym funktioniert, das in diesem Test verwendet wird.

5 Reagenzien

REF	Produktbeschreibung	Anzahl/Volumen
5024-0001-00	ARK™ Levetiracetam Assay Reagenz R1 – Antikörper/Substrat Polyklonale Kaninchen-Antikörper für Levetiracetam, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, bovines Serumalbumin, Konservierungsmittel und Stabilisatoren	1 X 28 mL
	Reagenz R2 – Enzym Mit bakteriellem G6PDH markiertes Levetiracetam, Puffer, bovines Serumalbumin, Konservierungsmittel und Stabilisatoren	1 X 14 mL

Reagenz-Handhabung und -Lagerung

Die Reagenzien für den ARK Levetiracetam-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 fest 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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Zur **in-vitro-Diagnostik**. Für Berufsgebrauch.
- Reagenzien **R1** und **R2** werden als zusammengehöriger Satz geliefert und dürfen nicht mit Reagenzien anderer Chargennummern verwendet werden.

7 Probenentnahme und Vorbereitung für die Analyse

- Benötigt wird Serum oder Plasma. Aus Konsistenzgründen ist zu empfehlen, immer die gleiche Probenmatrix für den einzelnen Patienten zu verwenden. Proben (Talspiegel), die nach Einstellung eines stabilen Gleichgewichtes (Steady-State) abgenommen worden sind, haben sich als konsistenteste Form zur therapeutischen Medikamentenüberwachung von Levetiracetam bewährt. Die Zeit zwischen der letzten Medikamentengabe und der Blutentnahme sollte notiert werden.
- Vollblut kann nicht verwendet werden. Mit diesem Test dürfen die folgenden Antigerinnungsmittel verwendet werden.
 - Natrium-Heparin
 - Lithium-Heparin
 - Kalium-EDTA

- **Verarbeiten Sie das Blut so bald wie möglich nach der Entnahme zu Serum oder Plasma, da bei längerer Aufbewahrung in Vollblut die Hydrolyse von Levetiracetam einsetzen kann.**²⁻³
- VERWENDEN SIE KEINE GELSEPARATOREN.
- 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.
- Geklärte Proben können bis zu einer Woche bei 2-8 °C gelagert werden. Wenn die Messung mehr als eine Woche später erfolgen soll, sollten die Proben tiefgefroren werden (≤ -10 °C, bis zu vier Wochen), bevor sie getestet werden. Die Anzahl der Einfrier- und Auftauzyklen sollten Sie auf ein Minimum begrenzen.
- **Behandeln Sie alle Patientenproben so, als wären sie potentiell infektiöses Material.**

8 Vorgehensweise

Mitgelieferte Materialien

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

Benötigte Materialien – separate Bestellung

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

Qualitätskontrollen – ARK Levetiracetam-Kontrolle – **REF** 5024-0003-00

Geräte

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

Testsequenz

Zur Durchführung bzw. zur Kalibrierung des Tests finden Sie Informationen in dem Benutzerhandbuch des betreffenden Gerätes.

Kalibrierung

Führen Sie eine vollständige 6-Punkt-Kalibrierung mit den ARK Levetiracetam-Kalibratoren A, B, C, D, E und F durch. Testen Sie jeden Kalibrator in Zweifachbestimmung. Die Kalibrierung ist für jede neue Reagenzkit-Chargennummer erforderlich. Überprüfen Sie die Kalibrationskurve mit mindestens zwei Qualitätskontrollkonzentrationen entsprechend dem festgelegten Laborplan zur Qualitätssicherung. CAL A ist der Nullkalibrator.

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 Levetiracetam-Test Qualitätskontrollverfahren festlegen. Alle Anforderungen an die Qualitätskontrolle und alle Messungen 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. Kontaktieren Sie den Kundenservice für weitere Unterstützung.

Manuelles Verdünnungsprotokoll

Um die Wirkstoffkonzentrationen in Proben zu bestimmen, bei denen die Konzentration höher ist als die obere Bestimmungsgrenze, verdünnen Sie die Probe mit dem Nullkalibrator (CAL A). Multiplizieren Sie das Testergebnis mit dem Verdünnungsfaktor.

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

9 Ergebnisse

Geben Sie das Ergebnis in $\mu\text{g/mL}$ oder $\mu\text{mol/L}$ an. Multiplizieren Sie zur Umrechnung von Ergebnissen aus $\mu\text{g/mL}$ Levetiracetam in $\mu\text{mol/L}$ Levetiracetam den Wert in $\mu\text{g/mL}$ mit 5,88. Der Levetiracetam -Wert aus diesem Test sollte zusammen mit anderen klinischen Informationen verwendet werden. Für Fehlercodes, die mit dem Testergebnis ausgegeben werden, konsultieren Sie das gerätespezifische Benutzerhandbuch.

10 Einschränkungen des Verfahrens

Dieser Test ist nur für die Nutzung mit Serum oder Plasma vorgesehen; weitere Informationen finden Sie im Abschnitt **Probenentnahme und Vorbereitung für die Analyse**. Es hat sich allgemein in der Praxis bewährt, das gleiche Verfahren (und die gleiche Matrix) einheitlich für die einzelnen Patienten zu verwenden, da möglich ist, dass Unterschiede zwischen verschiedenen Methoden existieren. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt **Erwartete Werte**.

11 Erwartete Werte

Ein Bezugsbereich für Levetiracetam ist bisher nicht ausreichend festgelegt worden. Vorläufige Bezugsbereiche zur Kontrolle von Anfällen sind vorgeschlagen worden, beispielsweise Konzentrationen zwischen 6 und 46 $\mu\text{g/mL}$ (35 bis 270 $\mu\text{mol/L}$; Tal Spiegel-Proben). Diese Bereiche wurden jedoch noch nicht durch adäquate kontrollierte klinische Tests bestätigt und allgemein ist die Beziehung zwischen diesen

Serumkonzentrationen und der klinischen Wirksamkeit nicht besonders gut definiert.⁴⁻⁸ Levetiracetam-Wirkstoffkonzentrationen sollten unter Berücksichtigung der Informationen aus klinischen Untersuchungen und anderen Diagnoseverfahren verwendet werden. Der Levetiracetam-Spiegel im Blut (Serumblutkonzentrationen) kann durch die Einhaltung oder Nichteinhaltung der Einnahmевorschriften, die Nierenfunktion, durch Schwangerschaft, Wechselwirkung mit anderen Wirkstoffen und den Zeitpunkt der Probenentnahme verändert sein. Außerdem kann die klinische Wirkung dieser Serumblutkonzentrationen durch Änderungen aufgrund des Fortschritts der Erkrankung und die Gabe oder Absetzung von Begleitmedikamenten beeinflusst werden, die pharmakodynamisch auf den Levetiracetam-Spiegel im Blut wirken.

Der angegebene Referenzbereich für die Wirkstoffkonzentrationen sollte nur den unteren Grenzwert vorschlagen, unter dem eine therapeutische Reaktion relativ unwahrscheinlich ist, und einen oberen Grenzwert, bei dessen Überschreitung eine Toxizität relativ wahrscheinlich bei den spezifischen, bisher, untersuchten Patientengruppen eintritt. Allgemein sollten Ärzte bei der Anwendung von Referenzbereichen beachten, dass einige Patienten aufgrund individueller Variabilität therapeutischen Nutzen aus einer Behandlung ziehen, auch wenn der Serum-Medikamentenspiegel außerhalb des Bereiches liegt und Toxizitäten auch bei Konzentrationen unterhalb des unteren Referenzbereiches auftreten können. Die Zeit der Probenentnahme sollte standardisiert werden, so dass der Talspiegel im Serum unmittelbar vor der nächsten Medikamentengabe, vorzugsweise am Morgen, gemessen wird.

12 Spezifische Leistungsmerkmale

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 Levetiracetam-Test wurde entsprechend CLSI EP17-A bestimmt und ist als die niedrigste Konzentration definiert, bei der eine akzeptable inter-Assay Präzision und Wiederfindung beobachtet wurde ($\leq 20\%$ VK bei einer Wiederfindung von $\pm 15\%$). Das LOQ wurde mit $2,0 \mu\text{g/mL}$ bestimmt und kann von den Leistungsmerkmalen des Analysegeräts abhängen.

Messbereich

Der Messbereich beträgt 2,0 bis 100,0 µg/mL. Messergebnisse unterhalb dieses Bereichs sollten angegeben werden als < 2,0 µg/mL oder als kleiner des analysegerätspezifischen unteren LOQ, den Ihr Labor ermittelt hat. Ergebnisse oberhalb dieses Bereichs sollten angegeben werden als > 100,0 µg/mL oder als oberhalb des oberen analysegerätspezifischen LOQ, den Ihr Labor ermittelt hat.

Wiederfindung

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

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

Theoretische Konzentration (µg/mL)	Wiedergefundene Konzentration Mittelwert (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung
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

Linearität

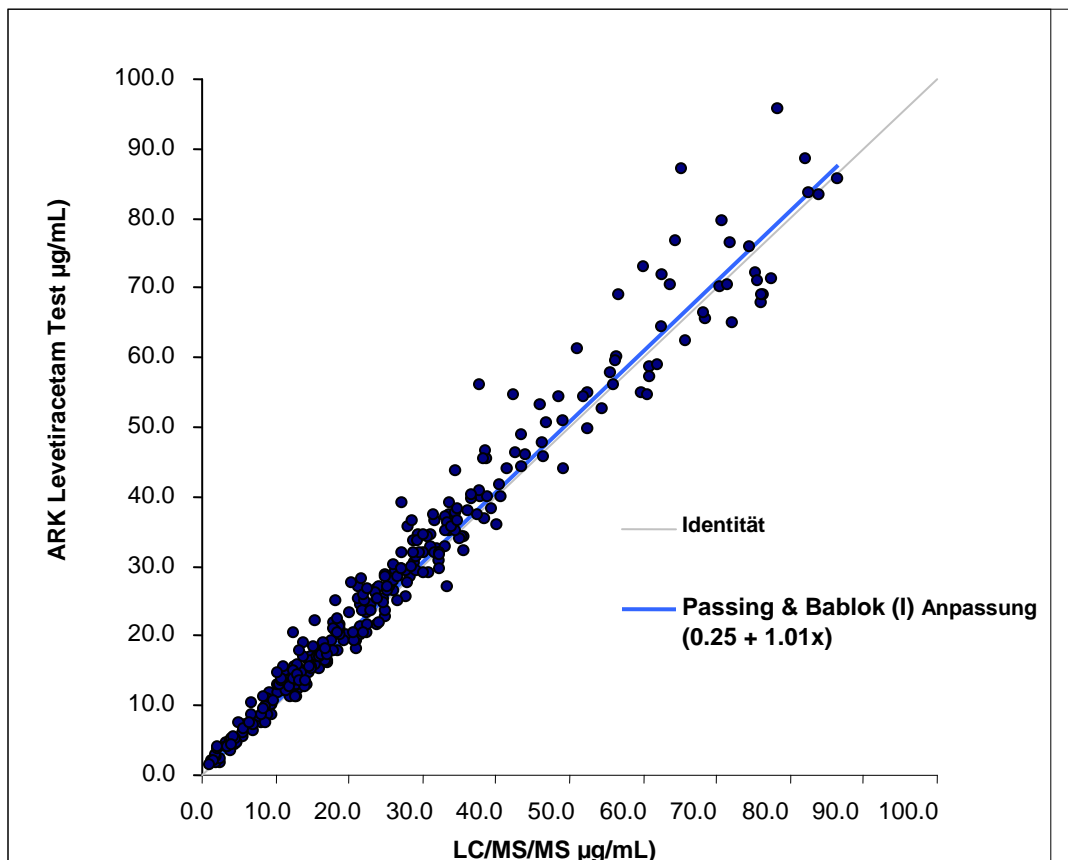
Es wurden Linearitätstudien entsprechend den Empfehlungen des CLSI/NCCLS Protokolls EP6-A durchgeführt. Es wurde eine Serumprobe von 100,0 µg/mL vorbereitet und proportional mit Levetiracetam-freiem humanem Serum verdünnt. Die Levetiracetam-Konzentrationen lagen zwischen 1,0 und 100,0 µg/mL. Die Linearität bei spezifischen Verdünnungen wurde als akzeptabel angesehen, wenn die prozentuale Differenz ± 10 % zwischen den prognostizierten Regressionswerten 1. und 2. Ordnung oder bei ± 15 % unterhalb des Wertes von 3,0 µg/mL lag. Es wurde eine lineare Beziehung im Bereich zwischen 2,0 und 100,0 µg/mL gezeigt. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Geschätzter Wert (µg/mL)	Ergebnisse (µg/mL)	Prognostizierte Ergebnisse		Differenz in %
		Ergebnisse 1. Ordnung	Ergebnisse 2. Ordnung	
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

Methodenvergleich

Korrelationsstudien wurden nach dem CLSI/NCCLS-Protokoll EP9-A2 durchgeführt. Die Ergebnisse des ARK Levetiracetam-Tests wurden mit den Ergebnissen aus LC/MS/MS verglichen. Die Levetiracetam-Konzentrationen lagen zwischen 2,0 µg/mL und 86,4 µg/mL. Die Ergebnisse der Passing-Bablok⁹-Regressionsanalyse für die Studie finden Sie weiter unten (mit einem Konfidenzintervall von 95 %).

Steigung	1,01	(0,99 bis 1,03)
y-Schnittpunkt	0,25	(- 0,24 bis 0,63)
Korrelationskoeffizient (r^2)	0,97	(0,96 bis 0,97)
Anzahl Proben	305	



Präzision

Die Präzision wurde wie in dem CLSI/NCCLS-Protokoll EP5-A2 beschrieben bestimmt. Für die Studie wurden Levetiracetam-Kontrollen mit drei verschiedenen Konzentrationen und drei Pools aus Humanserumproben verwendet. Jede Probe wurde in Vierfachbestimmung zweimal pro Tag über 20 Tage lang gemessen. Zwischen den Messläufen eines Tages lagen mindestens zwei Stunden. Es wurden die SD-Werte innerhalb der Messläufe, zwischen den Tagen, der Gesamt-SD-Wert und die prozentualen Variationskoeffizienten (VKs) berechnet. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst. Akzeptanzkriterien: <10 % Gesamt-VK.

Probe	N	Mittelwert (µg/mL)	Innerhalb der Messläufe		Zwischen den Tagen		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
ARK Levetiracetam-Kontrolle								
NIEDRIG	160	7,5	0,25	3,4	0,23	3,2	0,34	4,5
MITTEL	160	29,4	0,85	2,9	0,83	2,8	1,08	3,7
HOCH	160	73,4	2,14	2,9	2,03	2,8	3,08	4,2
Humanserum								
NIEDRIG	160	6,9	0,26	3,8	0,22	3,1	0,33	4,8
MITTEL	160	30,2	0,87	2,9	1,10	3,7	1,23	4,1
HOCH	160	75,5	2,19	2,9	2,35	3,1	3,31	4,4

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 Levetiracetam-Konzentrationen (etwa 15 und 50 µg/mL). Jede Probe wurde mit dem ARK Levetiracetam-Test gemessen, zusätzlich wurde eine Levetiracetam-Serumkontrolle getestet. Bei der Levetiracetam-Bestimmung ergab sich in Gegenwart der störenden Substanzen bei den getesteten Konzentrationen ein Fehler von ≤10 %.

Störende Substanz	Störende Substanz Konzentration	Prozentuale Wiederfindung	
		15 µg/mL Levetiracetam	50 µg/mL Levetiracetam
Albumin	12 g/dL	99,8	102,6
Bilirubin - konjugiert	70 mg/dL	100,4	102,1
Bilirubin – unkonjugiert	70 mg/dL	99,3	107,9
Cholesterol	535 mg/dL	105,3	94,0
Gamma-Globulin	12 g/dL	99,8	109,5
Hämoglobin	1000 mg/dL	98,6	100,9
Intralipid®	1500 mg/dL	97,1	99,8
Rheumafaktor	1100 IU/mL	98,1	106,4
Triglyceride	1033 mg/dL	96,8	100,2
Harnsäure	30 mg/dL	99,6	102,5

Spezifizität

Im Stoffwechsel wird Levetiracetam durch Hydrolyse in sein primäres Abbauprodukt 2-Pyrrolidon-*N*-Buttersäure (ucb L057) und zwei Nebenprodukte abgebaut.³ Andere routinemäßig mit Levetiracetam gegebene Medikamente sowie Medikamente gegen Epilepsie wurden ebenfalls getestet, um zu ermitteln, ob diese Verbindungen die quantitative Bestimmung der Levetiracetam-Konzentrationen mit dem ARK Levetiracetam-Test beeinflussen. Hohe Konzentrationen dieser Verbindungen wurden Serumpools mit niedrigen (1 µg/mL) und hohen (50 µg/mL) therapeutischen Levetiracetam-Konzentrationen zugesetzt. Die Proben wurden gemessen und die Levetiracetam-Konzentration in der Probe mit der Störsubstanz mit der der Serumkontrolle verglichen.

Abbauprodukte

Das Abbauprodukt ucb L057 wurde auf Kreuzreaktivität getestet.

Abbau-produkt	ucb L057 (µg/mL)	Prozentuale Kreuzreaktivität		Prozentuale Störung	
		Levetiracetam 15 µg/mL	Levetiracetam 50 µg/mL	Levetiracetam 15 µg/mL	Levetiracetam 50 µg/mL
ucb L057:					
2-Pyrrolidone- <i>N</i> - Buttersäure	250,0	-0.2	1,3	-3,0	6.6

Gegenseitige Beeinflussung von Wirkstoffen

Der Levetiracetam-selektive Antikörper zeigte keine Kreuzreaktivität mit anderen als Begleitmedikament oder zur Behandlung von Epilepsie verabreichten Medikamenten. Eine hohe Konzentration jeder Verbindung wurde normalem Humanserum mit bekannten Levetiracetam - Konzentrationen zugesetzt (ungefähr 15 und 50 µg/mL) und zusammen mit einer Levetiracetam-Serumkontrolle gemessen. Die Levetiracetam-Messung ergab in Gegenwart der Wirkstoffverbindungen bei allen getesteten Konzentrationen einen Fehler von ≤10 %.

Verbindung	Konz. getestet (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		15 µg/mL Levetiracetam	50 µg/mL Levetiracetam
Acetaminophen	200	99,3	97,5
Acetylsalicylsäure	1000	103,2	98,9
Amitriptylin	20	98,4	100,7
Coffein	100	95,4	97,7
Carbamazepin	120	101,1	99,7
Clonazepam	50	100,2	100,4
Cyclosporin A	40	99,9	98,4
Diazepam	50	100,3	98,6
Digoxin	40	92,9	100,2
Erythromycin	200	99,0	97,9
Ethosuximid	250	98,1	101,1
Felbamate	250	100,8	97,9
Gabapentin	100	101,3	96,3
Heparin	200 Einheiten/mL	97,0	97,2
Hydrochlorothiazid	20	98,2	98,9
Ibuprofen	500	98,5	99,2
Lamotrigin	250	94,3	102,4
Naproxen	500	99,0	101,3
Nortriptylin	20	99,3	97,8
Oxcarbazepin	50	95,5	100,4
Phenobarbital	200	98,8	99,4
Phenytoin	200	97,8	96,8
Primidon	100	97,7	97,3

Probenecid	600	100,5	101,5
Salicylsäure	500	95,1	98,4
Sulfamethoxazol	400	97,9	96,3
Sulfisoxazol	400	100,6	100,4
Theophyllin	250	96,6	101,1
Tiagabin	200	99,0	97,5
Topiramat	250	94,7	99,2
Trimethoprim	40	102,0	99,3
Valproinsäure	500	98,7	96,2
Verapamil	100	100,3	96,4
Vigabatrin	150	94,0	97,1
Warfarin	250	96,6	102,3
Zonisamid	250	100,3	101,7

13 Bezugnahmen

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. Leppik, i. E. et al. 2002. Effective levetiracetam doses and serum concentrations: Age effects. *Epilepsia* **43** (Suppl 7):240.
5. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* **25**:347-363.
6. Splinter, M. Y. 2005. Pharmacokinetic properties of new antiepileptic drugs. *Journal Of Pharmacy Practice* **18**:444–460.
7. 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.
8. 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.
9. 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 Marken

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

Sonstige Marken oder Produktnamen sind Warenzeichen der betreffenden Inhaber. U.S. Patent No. 8,168,756



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Gedruckt in den USA.
Überarbeitet Februar 2017
1600-0169-00DE Rev 03