


ARKTM Zonisamide Assay












Bitte lesen Sie diese Packungsbeilage für den ARK Zonisamide Assay von ARK Diagnostics, Inc. vor der Verwendung sorgfältig durch und befolgen Sie die Anweisungen. Die Zuverlässigkeit der Testergebnisse kann nicht garantiert werden, wenn die Anweisungen in der Packungsbeilage nicht eingehalten werden.

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

	Chargenbezeichnung	 YYYY-MM-DD	Verwendbar bis / Verfallsdatum
	Bestellnummer		Hersteller
	Autorisierte EU Vertretung		CE-Kennzeichnung
	In-vitro diagnostisches Medizinprodukt		Temperaturbeschränkung
	Siehe Gebrauchsanweisung	 	Reagenz 1 / Reagenz 2
Rx Only	Für Berufsgebrauch		

1 Name

ARKTM Zonisamide Assay

2 Verwendungszweck

Der ARK Zonisamide Assay ist ein homogener Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von Zonisamide in Humanserum oder –plasma mit automatischen klinisch-chemischen Analysensystemen. Die gemessenen Zonisamid-Konzentrationen unterstützen die Behandlung von Patienten, die mit Zonisamid therapiert werden.

3 Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Zonisamid (1,2-benzisoxazol-3-methansulfonamid, ZONEGRAN[®]) ist ein krampflösendes Medikament, das zur unterstützenden Therapie bei der Behandlung von partiellen epileptischen Anfällen bei Erwachsenen zugelassen ist.¹

4 Grundlagen des Verfahrens

Der ARK Zonisamide Assay ist ein homogener Immunoassay, bei dem der Wirkstoff in der Probe mit Zonisamid, das mit dem Enzym Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase (G6PDH) gekoppelt wurde, um Bindungen an das Antikörper-Reagenz konkurriert. Je mehr Antikörper gebunden werden, desto schwächer wird die Enzymaktivität. Ist Wirkstoff in der Probe vorhanden, steigt die Enzymaktivität. Sie ist direkt proportional zur Wirkstoffkonzentration. Das aktive Enzym wandelt das Koenzym Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) zu NADH um, das als Änderung der Extinktionsrate spektralphotometrisch gemessen wird. Das endogene Serum G6PDH hat keinen störenden Einfluss auf die Ergebnisse, da das Koenzym NAD lediglich mit dem bakteriellen Enzym im Assay interagiert.

5 Reagenzien

Bestellnummer	Produktbeschreibung	Größe / Volumen
5022-0001-00	ARKTM Zonisamide Assay Reagenz [R1] – Antikörper/Substrat Polyklonale Kaninchen-Antikörper für Zonisamid, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, Rinderserumalbumin, Konservierungsmittel und Stabilisatoren	1 X 28 mL
	Reagenz [R2] – Enzym Mit bakteriellem G6PDH gekoppeltes Zonisamid, Puffer, Rinderserumalbumin, Konservierungsmittel und Stabilisatoren	1 X 14 mL

Handhabung und Lagerung der Reagenzien

ARK Zonisamide Assay Reagenzien werden als gebrauchsfertige Lösungen geliefert und können direkt aus dem Kühlschrank verwendet werden. Wenn die Reagenzien nicht in Gebrauch sind, müssen sie bei 2-8°C aufrecht und mit fest verschlossenem Schraubverschluss gelagert werden. Werden die Reagenzien anweisungsgemäß gelagert, sind sie bis zum Verfallsdatum auf dem Etikett stabil. Frieren Sie die Reagenzien nicht ein. Vermeiden Sie die längere Einwirkung von Temperaturen über 32°C. **Unsachgemäße Lagerung der Reagenzien kann die Leistung des Assays beeinflussen.**

6 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Zum **In-vitro-diagnostischen** Gebrauch. Verwendung nur nach Vorschrift.
- Die Reagenzien **R1** und **R2** werden als zusammengehörendes Set geliefert und sollten nicht mit Reagenzien aus anderen Chargen gemischt werden.

7 Probennahme und Vorbereitung für die Analyse

- Als Probenmaterial wird Serum oder Plasma benötigt. Aus Gründen der Konsistenz wird empfohlen, für jeden Patienten immer das gleiche Probenmaterial zu verwenden. Eine Talspiegelprobe (vor Verabreichung einer Dosis) im Steady State gilt im Allgemeinen als konsistentestes Probenmaterial für das Therapeutische Drug Monitoring von Zonisamid. Notieren Sie den Zeitpunkt der Blutabnahme nach der letzten Dosis.
- Vollblut ist als Probenmaterial nicht geeignet. Die folgenden Antikoagulantien können mit diesem Assay verwendet werden:
 - Natrium-Heparin
 - Lithium-Heparin
 - Kalium-EDTA
- **Verwenden Sie keine hämolytischen Proben. Zonisamid verteilt sich in die Erythrozyten.**^{2-3,13}
- VERWENDEN SIE KEINE GEL SEPARATOREN.
- Vermeiden Sie Schaumbildung sowie wiederholtes Einfrieren und Auftauen, um die Probenintegrität vom Zeitpunkt der Abnahme bis zum Zeitpunkt der Analyse zu gewährleisten.
- Fibrin, rote Blutkörperchen und andere Partikel können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Sorgen Sie daher für ausreichende Zentrifugierung.

- Zentrifugierte Proben können bei 2 bis 8°C bis zu einer Woche gelagert werden. Verzögert sich die Messung um mehr als eine Woche, können die Proben eingefroren ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) und bis zu vier Wochen gelagert werden. Achten Sie darauf, die Anzahl der Einfrier- und Auftauzyklen auf ein Minimum zu beschränken.
- **Behandeln Sie alle Patientenproben als potentiell infektiöses Material.**

8 Testverfahren

Mitgeliefertes Material

ARK Zonisamide Assay – **REF** 5022-0001-00

Benötigtes Material – Separat erhältlich

ARK Zonisamide Calibrator – **REF** 5022-0002-00

Qualitätskontrollen – ARK Zonisamide Control – **REF** 5022-0003-00

Geräte

Die Reagenzien **R1** und **R2** müssen vor Gebrauch eventuell in gerätespezifische Reagenzbehälter umgefüllt werden. Vermeiden Sie eine Kreuzkontamination von **R1** und **R2**.

Testabfolge

Informationen zur Durchführung bzw. zur Kalibration des Assays finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch.

Kalibration

Führen Sie mit Hilfe der ARK Zonisamide Kalibratoren A, B, C, D, E und F eine vollständige 6-Punkt-Kalibration durch. Messen Sie dabei jeden Kalibrator doppelt. Für jede neue Charge des Reagenzienkits ist eine Kalibration erforderlich. Überprüfen Sie die Kalibrationskurve mit mindestens zwei Qualitätskontroll-Konzentrationen, entsprechend dem in Ihrem Labor festgelegten Plan zur Qualitätssicherung. CAL A fungiert als Kalibrationsleerwert.

Gründe für eine Re-Kalibration

- Wenn eine neue Reagenzcharge verwendet wird
- Wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle es erfordern.
- Wenn das Standard-Laborprotokoll es erfordert.

Qualitätskontrolle (QC)

Jedes Labor sollte ein Qualitätskontrollverfahren für den ARK Zonisamide Assay festlegen. Alle Vorgaben der Qualitätskontrolle und jede Messung sollte unter Berücksichtigung der örtlichen, Landes- oder

Bundesvorschriften bzw. der Akkreditierungsanforderungen durchgeführt werden.

Gute Laborpraxis sieht die Messung von mindestens zwei Kontrollkonzentrationen (niedriger bzw. oberer medizinischer Entscheidungspunkt) an jedem Tag vor, an dem Patientenproben gemessen werden bzw. jedes Mal, wenn eine Kalibration durchgeführt wird. Überwachen Sie die Kontrollwerte auf mögliche Trends oder Verschiebungen. Wenn Sie Trends oder Verschiebungen erkennen oder wenn eine Wiederfindung innerhalb des definierten Kontrollbereichs nicht möglich ist, überprüfen Sie alle Betriebsparameter entsprechend Ihrer laborspezifischen Qualitätskontrollverfahren. Zur weiteren Unterstützung kontaktieren Sie unseren Kundenservice.

Protokoll für die manuelle Verdünnung

Um Proben mit Wirkstoffkonzentrationen, die über der oberen Bestimmungsgrenze liegen, abschätzen zu können, verdünnen Sie die Probe manuell mit dem Nullkalibrator (CAL A). Die Konzentration nach der Verdünnung sollte die Bestimmungsgrenze überschreiten und in den Messbereich fallen. Multiplizieren Sie das Messergebnis mit dem Verdünnungsfaktor.

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

9 Messergebnisse

Geben Sie Ihre Messergebnisse in µg/mL oder µmol/L an. Um Ergebnisse von µg/mL Zonisamid in µmol/L Zonisamid umzurechnen, multiplizieren Sie µg/mL mit dem Faktor 4,71. Sollten Fehlercodes auftreten, konsultieren Sie das gerätespezifische Benutzerhandbuch.

10 Grenzen des Verfahrens

Dieser Assay ist ausschließlich für die Verwendung in Serum oder Plasma gedacht; weitere Informationen finden Sie im Abschnitt **Probennahme und Vorbereitung für die Analyse**. In der Praxis hat sich bewährt, die gleiche Methode (und das gleiche Probenmaterial) einheitlich für jeden Patienten zu verwenden, da es zwischen verschiedenen Methoden potentielle Unterschiede geben kann. Weitere Informationen finden Sie im folgenden Abschnitt **Erwartete Werte**.

11 Erwartete Werte

Für Zonisamid existiert bislang kein fest etablierter therapeutischer Bereich. Ein Referenzbereich zwischen 10 und 40 µg/mL wurde

vorgeschlagen.⁴⁻⁶ In einer Studie wurde bei Serumkonzentrationen zwischen 7 und 40 mg/L ein Rückgang der Anfälle um 50% beobachtet.⁷ Andere Studien zeigen eine erhöhte Inzidenz von schädlichen Nebenwirkungen bei Serumkonzentrationen über 30 mg/L.⁸⁻¹⁰ Allgemein ist die Beziehung zwischen diesen Serumkonzentrationen und der klinischen Wirkung bislang nicht ausreichend definiert. Es gibt eine beträchtliche Überlappung zwischen Zonisamid-Konzentrationen bei Serum Respondern bzw. Non-Respondern wie auch zwischen Serumspiegeln, die mit Anfallkontrolle einerseits und schädlichen Nebenwirkungen andererseits assoziiert sind. Die Wirkstoffkonzentration von Zonisamid sollte immer in Verbindung mit Informationen aus klinischen Untersuchungen und anderen diagnostischen Verfahren verwendet werden.

Der Metabolismus von Zonisamid kann durch enzyminduzierende Komedikation oder Polymorphismen beeinflusst werden.^{3,11-13} Die Pharmakokinetik kann erheblich variieren, insbesondere unter Komedikation und abhängig vom Alter des Patienten.⁶ Die Halbwertszeit von Zonisamid liegt bei Patienten in Monotherapie zwischen 50-70 Stunden und bei Patienten, denen zusätzlich enzyminduzierende antiepileptische Medikamente verabreicht wird, zwischen 25-35 Stunden.

Der zitierte Referenzbereich der Wirkstoffkonzentrationen soll lediglich eine untere Grenze implizieren, unter der eine therapeutische Reaktion relativ unwahrscheinlich ist, sowie eine obere Grenze, über der eine toxische Reaktion erfolgen kann (jeweils bezogen auf die untersuchte spezifische Patientenpopulation). Klinikärzte, die solche Referenzbereiche heranziehen, sollten dabei beachten, dass Patienten aufgrund individueller Unterschiede durchaus therapeutischen Nutzen aus Serumkonzentrationen außerhalb dieser Bereiche ziehen können oder toxische Reaktionen zeigen, obwohl Werte unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereiches liegen.

12 Spezifische Leistungsmerkmale

Jedes Labor ist selbst verantwortlich für die Überprüfung der Leistungsmerkmale mit den für das laborspezifische Analysensystem festgelegten Geräteparametern. Die folgenden Leistungsdaten wurden mit einem Roche/Hitachi 917 System ermittelt.

Sensitivität

Bestimmungsgrenze (LOQ)

Der LOQ des ARK Zonisamide Assays wurde gemäß CLSI EP17-A bestimmt und wird definiert als die niedrigste Konzentration, für die eine

akzeptable Inter-Assay Präzision und Wiederfindung ermittelt werden kann ($\leq 20\%$ VK bei $\pm 15\%$ Wiederfindung). Der LOQ wurde bei $2,0 \mu\text{g/mL}$ festgelegt.

Messbereich

Der Messbereich des Assay beträgt $2,0$ bis $50,0 \mu\text{g/mL}$. Ergebnisse unterhalb dieses Bereiches werden als $<2,0 \mu\text{g/mL}$ angegeben, Ergebnisse oberhalb des Bereiches als $>50,0 \mu\text{g/mL}$.

Wiederfindung

Die analytische Wiederfindung wurde durch Zugabe von konzentriertem Zonisamid zu zonisamid-freiem Humanserum ermittelt. Eine Stocklösung von hochreinem Zonisamid wurde zonisamid-freiem Humanserum zugefügt, um Wirkstoffkonzentrationen über den gesamten Assaybereich zu gewinnen. Von jeder Probe wurden zwanzig Wiederholungen durchgeführt. Aus den Ergebnissen wurde der Mittelwert berechnet und mit der Zielkonzentration sowie der errechneten Wiederfindungsrate verglichen.

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

Theoretische Konzentration ($\mu\text{g/mL}$)	Mittlere wiedergefundene Konzentration ($\mu\text{g/mL}$)	Wiederfindung in %
2,0	1,7	85,3
3,0	3,0	100,0
5,0	5,5	110,0
15,0	15,7	104,5
25,0	25,3	101,0
35,0	35,0	100,0
50,0	49,1	98,1

Linearität

Linearitätsstudien wurden gemäß den Empfehlungen des CLSI/NCCLS Protokolls EP6-A durchgeführt. Eine Serumprobe mit $80,0 \mu\text{g/mL}$ wurde vorbereitet und proportional mit zonisamid-freiem Humanserum verdünnt. Die gemessenen Zonisamid-Konzentrationen lagen zwischen $0,8$ und $80,0 \mu\text{g/mL}$. Die Linearität der spezifischen Verdünnungen galt als akzeptabel, wenn die prozentuale Differenz zwischen den prognostizierten Regressionswerten 1. und 2. Ordnung bei $\pm 10\%$ oder $\pm 15\% < 3,0 \mu\text{g/mL}$

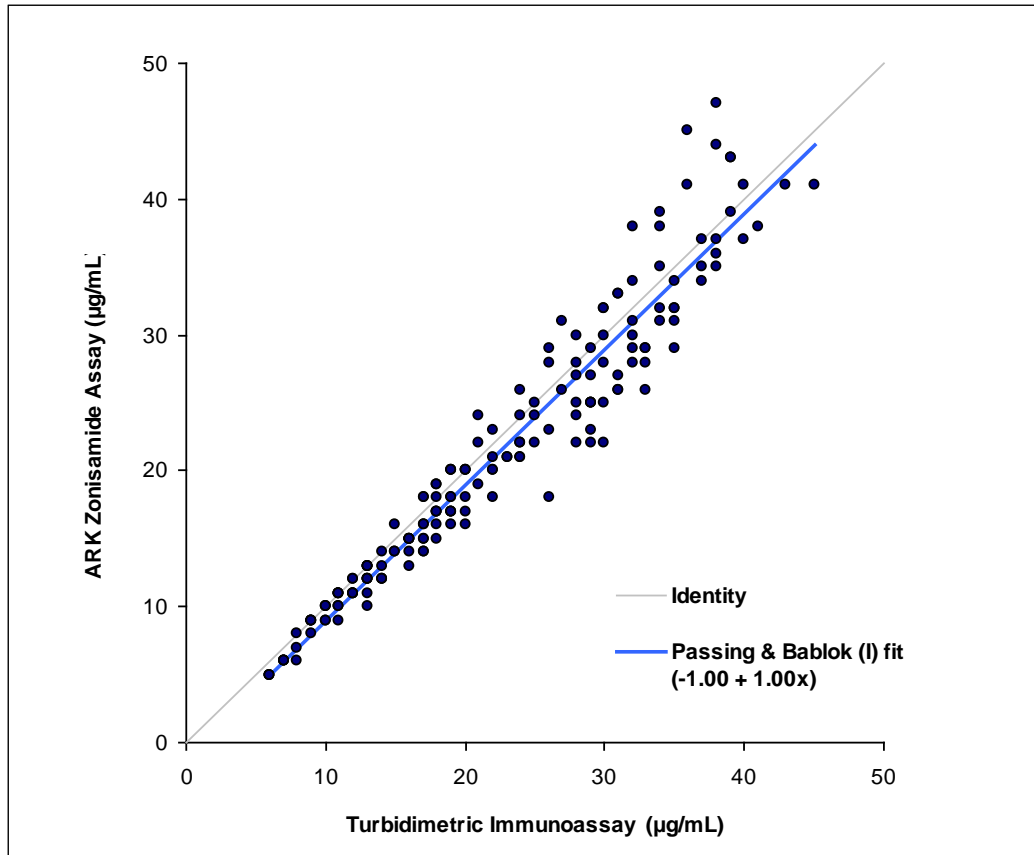
lag. Ein linearer Zusammenhang zwischen 2,4 und 48,0 µg/mL wird im Folgenden dargestellt.

Geschätzter Wert(µg/mL)	Ergebnis (µg/mL)	Prognostizierte Ergebnisse		% Differenz
		1. Ordnung	2. Ordnung	
2,4	2,3	2,5	2,3	-7,0
3,2	3,2	3,3	3,2	-3,8
4,0	4,1	4,1	4,0	-1,8
4,8	4,8	4,8	4,8	-0,6
5,6	5,8	5,6	5,6	0,3
6,4	6,7	6,4	6,5	1,0
7,2	7,4	7,2	7,3	1,4
8,0	8,2	8,0	8,1	1,8
16,0	16,2	15,7	16,2	2,7
24,0	23,4	23,5	24,0	2,3
32,0	32,0	31,3	31,7	1,4
40,0	39,7	39,1	39,2	0,4
48,0	45,8	46,8	46,5	-0,7

Method Comparison

Korrelationsstudien wurden gemäß CLSI/NCCLS Protokoll EP9-A2 durchgeführt. Die mit dem ARK Zonisamide Assay erzielten Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen eines turbidimetrischen Immunoassays verglichen. Die Zonisamid-Konzentrationen lagen zwischen 6 µg/mL und 45 µg/mL. Die Ergebnisse der Passing-Bablok¹⁴ Regressionsanalyse sind im Folgenden dargestellt:

Steigung	1,00	(0,96 bis 1,00)
y-Schnittpunkt	- 1,00	(- 1,00 bis - 0,46)
Korrelationskoeffizient (r ²)	0,93	(0,91 bis 0,95)
Anzahl Proben	176	



Präzision

Die Präzision wurde gemäß CLSI/NCCLS Protokoll EP5-A2. Für die Studie wurden Tri-level Kontrollen mit Zonisamid sowie gepoolte Humanserumproben verwendet. Jeder Level wurde in Vierfachbestimmung zweimal täglich über 20 Tage gemessen. Zwischen den Messläufen eines Tages lagen mindestens zwei Stunden. Die Präzisionen innerhalb eines Laufs (Within run), von Tag zu Tag, die Gesamt-SA und die VKs wurden ermittelt. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt. Akzeptanzkriterien: <10% Gesamt VK.

Probe	N	Mittelwert (µg/mL)	Within Run		Between Day		Total	
			SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
ARK Zonisamide Control								
LOW	160	5,0	0,21	4,1	0,16	3,2	0,25	5,1
MID	160	24,4	0,96	3,8	0,56	2,3	1,12	4,5
HIGH	160	50,6	1,97	3,9	1,33	2,6	2,63	5,3

Humanserum								
LOW	160	7,0	0,29	4,0	0,21	3,0	0,36	4,9
MID	160	22,6	0,81	3,5	0,59	2,6	1,01	4,4
HIGH	160	51,6	2,47	4,9	1,66	3,2	2,96	5,9

Störende Substanzen

Interferenzstudien wurden durchgeführt. Dabei diente das CLSI/NCCLS Protokoll EP7-A2 als Richtlinie. Klinisch hohe Konzentrationen der folgenden, potentiell störenden Substanzen mit gekannten Zonisamid-Konzentrationen (ca. 15 und 45 µg/mL) wurden in Serum gemessen. Jede Probe wurde mit dem ARK Zonisamide Assay getestet, zusammen mit einer Zonisamid Serumkontrolle. Die Zonisamid Bestimmungen zeigten Abweichungen von ≤10% in Gegenwart der getesteten störenden Substanzen.

Störsubstanz	Konzentration der Störsubstanz	Prozentuale Wiederfindung	
		15 µg/mL Zonisamid	45 µg/mL Zonisamid
Albumin	12 g/dL	103,3	97,9
Bilirubin – konjugiert	70 mg/dL	102,8	101,0
Bilirubin – unkonjugiert	70 mg/dL	100,1	98,8
Cholesterin	651 mg/dL	98,5	97,0
Gamma-Globulin	12 g/dL	97,3	101,4
Hämoglobin	1000 mg/dL	96,6	104,1
Harnsäure	30 mg/dL	98,5	99,4
Intralipid®	1500 mg/dL	94,8	94,7
Rheumafaktor	1100 IU/mL	98,4	100,2
Triglyzeride	1204 mg/dL	96,5	96,9

Spezifität

Die Kreuzreaktivität zu den bekannten Zonisamid-Metaboliten wurde getestet. Andere Medikamente, die routinemäßig gemeinsam mit Zonisamid verabreicht werden, wurden ebenfalls getestet, um zu ermitteln, ob diese Substanzen die Bestimmung von Zonisamid-Konzentrationen mit dem ARK Zonisamide Assay beeinflussen. Serumproben mit niedrigen (15 µg/mL) bzw. hohen (45 µg/mL) therapeutischen Zonisamid-Konzentrationen wurden mit hohen Konzentrationen solcher Substanzen dotiert. Die Proben wurden

analysiert und die Zonisamid-Konzentrationen der Proben, die eine Störsubstanz enthielten, mit der Serumkontrolle verglichen.

Metaboliten

N-Acetylzonisamid (NAZ) und das nicht-glucuronidierte 2-Sulfamoylacetylphenol (SMAP) wurden validiert. Die Metaboliten NAZ und SMAP-Glucuronid werden hauptsächlich bei Patienten gefunden, die mit Zonisamid therapiert werden.^{3,7,13} Im Plasma wurden sie nicht gefunden. Die Kreuzreaktivität wurde bestimmt bei niedrigen (15 µg/mL) und hohen (45 µg/mL) Zonisamid-Konzentrationen.

Metabolite	Metabolit Konz. (µg/mL)	Kreuzreaktivität in %		Interferenz in %	
		Niedriges Zonisamid	Hohes Zonisamid	Niedriges Zonisamid	Hohes Zonisamid
NAZ	50,0	1,7	5,5	5,4	6,1
	10,0	5,3	3,3	3,3	0,7
SMAP	50,0	18,2	19,5	57,1	20,6
	10,0	14,8	27,3	8,8	5,8

Störung durch andere Medikamente

Der für Zonisamid selektive Antikörper zeigte keine Kreuzreaktivität mit anderen anti-epileptischen oder gleichzeitig verabreichten Medikamenten. Normales humanes Serum mit bekannten Zonisamid-Konzentrationen (ca. 15 und 45 µg/mL) wurde zusammen mit einer Zonisamid Serumkontrolle analysiert. Die Messung von Zonisamid führte in Gegenwart dieser Wirkstoffe bei den gemessenen Konzentrationen zu einer Abweichung von ≤10%.

Substanz	Konzentration (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		15 µg/mL Zonisamid	45 µg/mL Zonisamid
2-Ethyl-2-Phenylmalonamid	1000	98,4	100,2
Acetaminophen	200	98,7	98,7
Acetylsalicylsäure	1000	100,3	102,3
Carbamazepin-10, 11-epoxid	120	99,9	100,9
Carbamazepin	120	101,7	100,8
10-Hydroxy Carbamazepin	100	96,6	93,5
Clonazepam	50	100,0	99,1
Cyclosporin A	40	101,2	104,9
Diazepam	20	98,0	100,8
Erythromycin	200	101,4	103,9
Ethosuximide	1000	99,9	100,5
Felbamat	1000	94,3	102,4
Gabapentin	100	100,9	105,3
Heparin	200 units/mL	104,1	102,7

Ibuprofen	500	101,3	105,9
Koffein	100	97,0	97,5
Levetiracetam	400	95,6	97,9
L-Tryptophan	50	102,9	104,7
Oxcarbazepin	50	99,1	105,2
Phenobarbital	400	98,6	101,9
Phenytoin	200	105,1	106,7
Primidon	100	98,3	98,8
Salicylsäure	500	104,7	106,6
Sulfamethoxazol	400	102,0	105,2
Sulfisoxazol	1000	95,8	98,3
Theophyllin	250	101,7	100,3
Tiagabin	200	102,2	103,5
Topiramat	250	101,7	105,0
Trimethoprim	40	101,1	96,3
Valproinsäure	1000	99,8	101,2

13 Referenzen

1. ZONEGRAN® Prescribing Information. Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ.
2. Wagner J, Sackellares J, Donofrio P, et al. 1984. Nonlinear pharmacokinetics of CI-912 in adult epileptic patients. *Ther Drug Monit* **6**:277–283.
3. Mimaki T. 1998. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring of zonisamide. *Ther Drug Monit* **20**:593–597.
4. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit.* **25**:347-363.
5. Splinter, M. Y. 2005. Pharmacokinetic properties of new antiepileptic drugs. *Journal Of Pharmacy Practice* **18**:444–460.
6. 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.
7. Mimaki, T. et al. 1992. Antiepileptic effect and serum levels of zonisamide in epileptic patients with refractory seizures. In Sunshine I (ed) *Recent developments in therapeutic drug monitoring and clinical toxicology*. Marcel Dekker, New York, pp. 437-442.
8. Wilensky, A.J. et al. 1985 Pharmacokinetics of W-554 (ADD 03055) in epileptic patients. *Epilepsia* **26**: 602-606.
9. Berent, S. et al. 1987. Zonisamide (CI-912) and cognition: results from preliminary study. *Epilepsia* **28**: 61-67.
10. Miura, H. et al. 1993. Once daily dose of zonisamide monotherapy in the control of partial seizures in children: Clinical effects and their pharmacokinetic basis. *Jpn J Ther Drug Monit* **10**:240-241.

11. Kaibe, K. et al. 1990. Competitive binding enzyme immunoassay for zonisamide, a new antiepileptic drug, with selected paired-enzyme labeled antigen and antibody. *Clin Chem* **36**:24-27.
12. Okada, Y. et al. 2008. Population estimation regarding the effects of cytochrome P450 2C19 and 3A5 polymorphisms on zonisamide clearance. *Ther Drug Monit* **30**:540–543.
13. Leppik, I. 2004. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure* **13S**:S5-S9.
14. 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 Markenzeichen

ARKTM ist ein Markenzeichen von **ARK** Diagnostics, Inc.
Alle anderen Marken- oder Produktnamen sind Markenzeichen der entsprechenden Markeninhaber.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Gedruckt in den USA
Überarbeitet Februar 2017
1600-0172-00DE Rev 03