

ARK™ Lacosamide Assay

Leia atentamente este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. antes de utilizar o Ensaio de lacosamida ARK. As instruções constantes no folheto informativo têm de ser rigorosamente observadas. Não é possível garantir a fiabilidade dos resultados do ensaio caso não se observem as instruções constantes neste folheto informativo. O sistema de teste do Ensaio de lacosamida ARK inclui kits de teste fornecidos separadamente para o Ensaio de lacosamida ARK, o Calibrador de lacosamida ARK e o Controlo de lacosamida ARK.

Comunique ao fabricante qualquer incidente grave que tenha ocorrido relativamente ao dispositivo, assim como à autoridade competente adequada. Um resumo da segurança e do desempenho está disponível através da EUDAMED (base de dados europeia sobre dispositivos médicos), SRN: US-MF-000023925.

Assistência ao cliente



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
 The Netherlands

Símbolos utilizados

	Código do lote	 YYYY-MM-DD	Data de validade
	Número de Catálogo		Fabricante
	Representante Autorizado	 2797	Marcação CE com número do organismo notificado
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Limite de temperatura
	Consulte as Instruções de Utilização		Reagente 1/ reagente 2
	Para uso exclusivo sujeito a receita médica		

1 Nome

ARK™ Lacosamide Assay

2 Utilização prevista

O Ensaio de lacosamida ARK é um imunoensaio enzimático homogéneo concebido para a determinação quantitativa de lacosamida no soro humano utilizando analisadores químico-clínicos automatizados. As medições obtidas são utilizadas no controlo dos níveis de lacosamida para ajudar garantir uma terapia adequada.

3 Resumo e Explicação do Teste

A lacosamida (*Vimpat*®, UCB, Inc.)[(R)-2-acetamido-N-benzil-3-metoxipropionamida] está indicada para o tratamento de convulsões parciais em doentes com ≥ 4 anos de idade e como terapia adjuvante no tratamento de convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias em doentes com ≥ 4 anos de idade.¹

4 Princípios do Procedimento

O Ensaio de lacosamida ARK é um imunoensaio homogéneo, baseado na competição entre o fármaco presente na amostra e lacosamida marcada com a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) pela ligação ao reagente do anticorpo. À medida que se dá a ligação deste último ao anticorpo, a actividade enzimática diminui. Na presença de fármaco proveniente da amostra, a actividade enzimática aumenta, sendo directamente proporcional à concentração do fármaco. A enzima activa converte a coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) para NADH, o que é medido por espectrofotometria como taxa de alteração da absorvância. A G6PDH endógena presente no soro não interfere nos resultados porque a coenzima NAD funciona apenas com a enzima bacteriana usada no ensaio.

5 Reagentes

REF	Descrição do Produto	Quantidade/Volume
5033-0001-00	Ensaio de lacosamida ARK Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpos policlonais de coelho contra lacosamida, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 x 28 mL
	Reagente R2 – Enzima	1 x 14 mL

	Lacosamida marcada com G6PDH bacteriana, tampão, serralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	
--	--	--

Manuseamento e armazenamento do reagente

Os reagentes para o Ensaio de lacosamida ARK são fornecidos na forma líquida, pronta a usar, e podem ser usados imediatamente depois de retirar do frigorífico. Quando não estiverem a uso, os reagentes têm de ser armazenados a 2 – 8°C (36 – 46°F), na posição vertical e com as tampas de rosca bem fechadas. Se armazenados conforme as instruções, os reagentes são estáveis até à data de validade impressa no rótulo. Não congelar os reagentes. Evitar a exposição prolongada a temperaturas acima de 32°C (90°F). **O armazenamento inadequado de reagentes pode afectar o desempenho do ensaio.** Os reagentes permaneceram estáveis por até 60 dias quando armazenados no instrumento, conforme demonstrado pelos dados de suporte.

Os produtos de lacosamida ARK contêm ≤ 0,09% de azida sódica. Como medida de precaução, a canalização afectada e a instrumentação devem ser devidamente enxaguadas com água para mitigar a possível acumulação de azidas metálicas explosivas. Não são necessárias precauções especiais para o manuseamento dos outros componentes do ensaio.

6 Advertências e precauções

- Para utilização em diagnóstico in vitro.
- Requer prescrição médica. Atenção: A lei federal dos EUA restringe a venda deste dispositivo por um médico ou profissional devidamente autorizado.
- Os reagentes **R1** e **R2** são fornecidos como conjunto, e não devem ser trocados com reagentes com números de lote diferentes.
- Os reagentes contêm ≤ 0,09% de azida sódica.
- O ensaio deve ser utilizado apenas em conjunto com as informações fornecidas por avaliações clínicas e outros procedimentos diagnósticos.

7 Colheita de amostras e preparação para análise

- Cada laboratório é responsável por fornecer uma amostra válida para análise segundo os respectivos procedimentos de qualidade.
- É necessário soro. Uma amostra em estado de equilíbrio, coletada no vale (antes da dose), é geralmente aceita como a mais consistente para o monitoramento terapêutico da lacosamida. Deve anotar-se o tempo decorrido desde a última administração antes da colheita de sangue.

- A colheita de sangue terá de ser efectuada com tubos de colheita compatíveis para uso com a monitorização terapêutica do fármaco (TDM).
- Siga as recomendações do fabricante do tubo para a colheita, processamento e centrifugação.
- O documento GP44-A4 do CLSI descreve os procedimentos para a minimização de artefactos devido à colheita e manuseamento de amostras para as análises laboratoriais frequentes.¹³
- Não induzir a formação de espuma e evitar congelamento e descongelamento repetidos para preservar a integridade da amostra desde o momento da sua colheita até ao ensaio.
- A presença de fibrina, glóbulos vermelhos e outro material particulado pode levar a resultados erróneos. Assegure uma centrifugação adequada.
- A presença de bolhas ou espuma nas amostras pode levar a uma aplicação curta da amostra e a resultados erróneos.
- Cada laboratório deve consultar a literatura disponível e os dados internos relativos à estabilidade das amostras.
-
- As amostras clarificadas podem ser armazenadas a 2-8°C até uma semana. Se o teste for adiado mais de uma semana, as amostras devem ser conservadas congeladas ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) até quatro semanas antes da análise. Recomenda-se a limitação do número de ciclos de congelamento e descongelamento.
- **Manuseie todas as amostras de pacientes como se fossem potencialmente infecciosas.**

8 Procedimento

Materiais fornecidos

Ensaio de lacosamida ARK – **REF** 5033-0001-00

Materiais necessários – Fornecidos separadamente

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

Controlos de qualidade – Controlo de lacosamida ARK – **REF** 5033-0003-00

Instrumentação

Antes de serem usados, os reagentes **R1** e **R2** podem precisar de ser transferidos para recipientes específicos do analisador. Evite a contaminação cruzada de **R1** e **R2**.

Muitos analisadores automatizados de química clínica com determinação fotométrica da taxa a 340 nm são adequados. Consulte a folha da aplicação específica do analisador para a programação do Ensaio de lacosamida ARK, disponível junto do seu distribuidor ou da Assistência ao Cliente da

ARK. As Folhas de Protocolo de Aplicação que foram classificadas pela CLIA ou que ostentam a marca CE foram verificadas pelo fabricante. O laboratório tem a responsabilidade de proceder a toda a validação adequada para a utilização do ensaio com outras configurações ou outros analisadores.

Consulte o manual do operador específico do instrumento quanto à manutenção diária.

Sequência do ensaio

Para executar ou calibrar o ensaio, consulte o manual do operador específico do instrumento e a ficha de aplicação específica do instrumento.

Calibração

Realize um procedimento completo de calibração (6 pontos) utilizando os Calibradores de lacosamida A, B, C, D, E e F da ARK; execute os calibradores em duplicado. Verifique a curva de calibração com pelo menos dois níveis de controlos de qualidade, conforme o plano de garantia de qualidade laboratorial definido.

Recalibrar sempre que for utilizado um novo lote de reagentes ou conforme indicado pelos resultados do controlo de qualidade (ver **Controlo de qualidade** abaixo). São necessários resultados de controlo de qualidade aceitáveis para validar uma nova curva de calibração. Se for utilizado um novo kit de reagentes com o mesmo número de lote, validar o sistema realizando a análise dos controlos.

Com base nos dados disponíveis, uma curva de calibração guardada revelou-se eficaz durante, pelo menos, 14 dias.

Controlo de Qualidade (CQ)

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para o Ensaio de lacosamida ARK. Todos os requisitos de controlos de qualidade e de testes devem ser realizados em conformidade com os regulamentos locais, regionais ou nacionais, ou com os requisitos de acreditação. Assegurar que os resultados do controlo de qualidade cumprem os critérios de aceitação antes de comunicar os resultados dos doentes.

As boas práticas de laboratório sugerem que sejam testados no mínimo dois níveis (pontos de decisão médica baixo e alto) de controlo de qualidade a cada dia em que se ensaiarem amostras de pacientes e de cada vez que se efectuar uma calibração. Monitorize os valores de controlo para detectar quaisquer tendências ou desvios. Se detectar quaisquer tendências ou desvios, ou se o controlo não recuperar dentro do intervalo especificado, verifique todos os parâmetros operacionais conforme os seus procedimentos de qualidade de laboratório clínico. Contacte o Serviço de Assistência ao Cliente para obter mais assistência.

Protocolo de diluição manual

O intervalo de medição do Ensaio de lacosamida ARK é de 0,50 - 24,00 µg/ml. Amostras contendo lacosamida em concentrações mais elevadas (>24,00 µg/ml) devem ser analisadas mediante diluição da amostra até que se enquadre na faixa de medição. Diluir a amostra com o calibrador zero (CAL A). Sugere-se um fator de diluição de quatro vezes. Multiplicar o resultado do ensaio pelo fator de diluição.

$$\text{Factor de diluição manual} = \frac{\text{(volume da amostra + volume do CAL A)}}{\text{Volume da amostra}}$$

9 Resultados

Registe os resultados em unidades µg/mL ou µmol/L. Para converter os resultados de µg/mL de lacosamida em µmol/L de lacosamida, multiplique o valor em µg/mL por 3,995. O valor de lacosamida deste ensaio deve ser usado em conjunto com outras informações clínicas. Ver o manual do operador específico do instrumento para quaisquer códigos de resultados erróneos.

Uma faixa terapêutica para a lacosamida ainda não foi bem estabelecida. Foi proposto o intervalo de referência de 5 µg/mL a 10 µg/mL² ou de 10 µg/mL a 20 µg/mL³. *O ensaio deve ser utilizado apenas em conjunto com as informações fornecidas por avaliações clínicas e outros procedimentos diagnósticos.* Consultar **Valores esperados**.

10 Limitações do procedimento

Este ensaio foi concebido para ser usado com soro; ver a secção **Colheita da amostra e preparação para análise**. Em geral é boa prática usar o mesmo método (e a mesma matriz) consistentemente para pacientes individuais devido ao potencial para variabilidade de método para método. Consulte a Secção **Valores previstos** mais adiante.

11 Valores esperados

A monitorização terapêutica de fármacos antiepilépticos (AED) é utilizada em todo o mundo como uma ajuda para individualizar a terapêutica medicamentosa, tendo sido publicadas várias diretrizes que destacam as propriedades particulares dos AED e as características da epilepsia que tornam essa monitorização tão útil.⁴⁻⁷ Não foi bem estabelecido um intervalo terapêutico para a lacosamida. Foi proposto o intervalo de referência de 5 µg/mL a 10 µg/mL² ou de 10 µg/mL a 20 µg/mL³. As concentrações de estado estacionário podem ser atingidas após 3 dias de tratamento.⁸ As concentrações de lacosamida no soro aumentam de forma dependente da dose, são independentes da idade e são mais elevadas nas mulheres do que nos homens.⁹ A coadministração de carbamazepina e

fenitoína (indutores de enzimas metabolizadoras de fármacos) pode diminuir substancialmente as concentrações séricas de lacosamida.^{9,10}

As concentrações do medicamento lacosamida não devem ser o único meio de gestão terapêutica do medicamento. O ensaio deve ser utilizado em conjunto com as informações fornecidas por avaliações clínicas e outros procedimentos diagnósticos. Os médicos devem monitorar cuidadosamente os doentes durante o tratamento e os ajustes de dose.

12 Características Específicas do Desempenho

Cada laboratório é responsável pela verificação do desempenho usando os parâmetros definidos para o seu analisador. Obtiveram-se as seguintes características de desempenho para o sistema Beckman Coulter AU680.

Sensibilidade

Limite de Quantificação (LoQ)

Foram determinadas as seguintes características de acordo com o EP17-A2 do CLSI para o Ensaio de lacosamida ARK. O desempenho específico do analisador pode variar.

Critério	Lacosamida (µg/mL)
Limite de branco (LoB); N = 60 $\mu B + 1,645 DP$, em que $DP = 0,000$	0,000
Limite de deteção (LoD); N = 60 $LoB + 1,652 DP$, em que $DP = 0,006$	0,010
Limite de quantificação (LoQ); N = 40 $LoQ - 2 DP > LoD$ Com recuperação e linearidade aceitáveis	0,40

Cada laboratório é responsável pela determinação dos critérios de notificação das concentrações de lacosamida. A seguinte sugestão do EP17-A2 de CLSI pode ser adequada:

Resultado $\leq LoB$	relatar "não detectado; concentração < LoD"
$LoB < \text{resultado} < LoQ$	relatar "analito detectado; concentração < LoQ"
Resultado $\geq LoQ$	relatar o resultado tal como medido

Intervalo de medição

O intervalo de medição analítica do Ensaio de lacosamida ARK é de 0,50 - 24,00 µg/mL. As amostras contendo lacosamida em concentrações mais elevadas (> 24.00 µg/mL) podem ser ensaiadas através de diluição da amostra até ao intervalo de medição para um resultado quantitativo, ou podem ser incluídas no relatório como tendo sido detectado o fármaco mas com valores acima do intervalo de medição. Consultar a **secção 8 Procedimento - Protocolo de diluição manual**.

Recuperação

A recuperação analítica realizou-se adicionando o fármaco lacosamida concentrado a soro humano negativo para lacosamida. Adicionou-se volumetricamente um concentrado de lacosamida certificado, de pureza elevada, a soro humano negativo para lacosamida, representando as concentrações de fármaco em todo o intervalo do ensaio. Foram analisadas seis réplicas de cada amostra. Calculou-se a média dos resultados e esta foi comparada com a concentração pretendida, calculando-se o valor de recuperação percentual.

$$\% \text{ de recuperação} = \frac{100 \times \text{concentração média recuperada}}{\text{Concentração teórica}}$$

Concentração teórica (µg/mL)	Concentração média recuperada (µg/mL)	Percentagem de recuperação (%)
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

Percentagem média de recuperação: 99,2

Linearidade

Os estudos de linearidade foram realizados como recomendado pelo EP6-A do CLSI. Preparou-se uma amostra de 30,00 µg/ml de soro e fizeram-se diluições proporcionalmente com soro humano negativo para lacosamida.

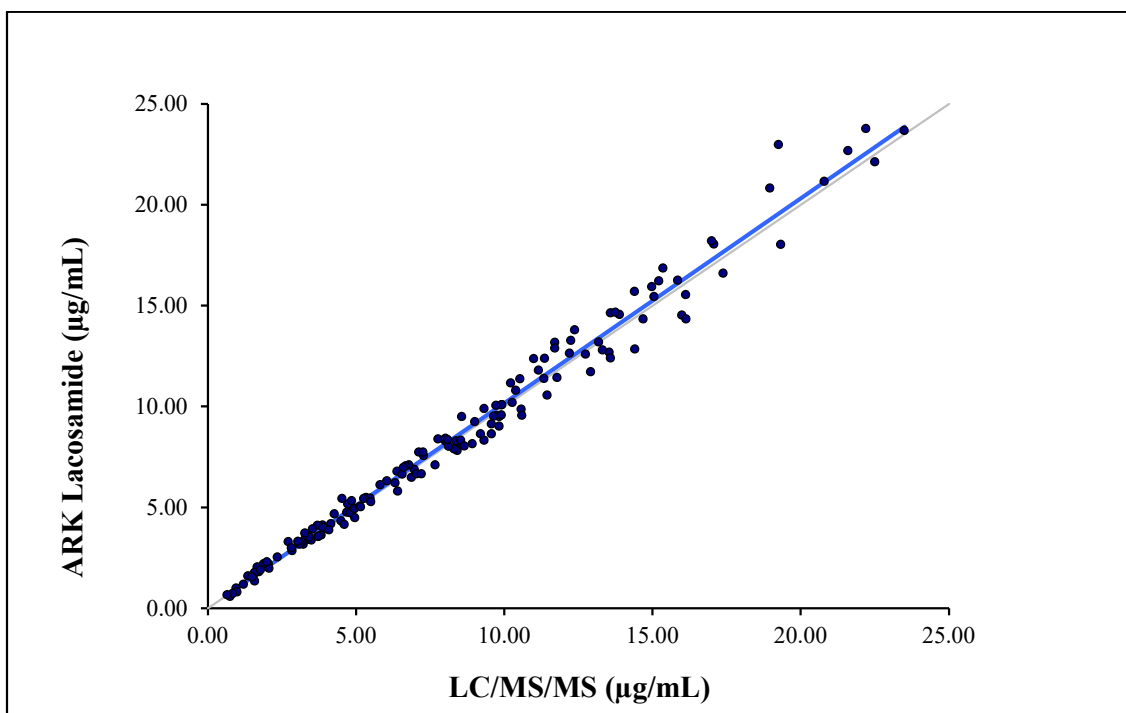
A linearidade em diluições específicas foi considerada aceitável se a diferença percentual fosse de $\pm 10\%$ entre os valores previstos da regressão de 1ª e 2ª ordem, ou $\leq 0,20 \mu\text{g/mL}$ em concentrações $\leq 1,00 \mu\text{g/mL}$. Foi demonstrada uma relação linear entre os 0,40 e os 25,00 $\mu\text{g/mL}$ ($y = 0,9998x - 0,0170$).

Nominal ($\mu\text{g/mL}$)	Resultados medidos ($\mu\text{g/mL}$)	Resultados previstos de 1.ª ordem	Resultados previstos de 2.ª ordem	Diferença
0,00	0,00	-0,02	-0,08	ND
0,40	0,36	0,38	0,33	-0.05 $\mu\text{g/mL}$
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 %

Comparação dos métodos

Os estudos de comparação de métodos foram efectuados utilizando o EP09-A3 de CLSI como diretriz. Os resultados do Ensaio de lacosamida ARK foram comparados com os resultados do LC-MS/MS. Foi efectuada uma análise de regressão Passing-Bablok para 150 amostras de soro com concentrações de lacosamida por LC-MS/MS que variavam entre 0,65 $\mu\text{g/mL}$ a 23,50 $\mu\text{g/mL}$. As estatísticas de regressão de Passing-Bablok¹¹ são apresentadas abaixo (com limites de confiança de 95%).

Declive	1,01	(0,99 a 1,04)
Intersecção no eixo dos y	0,03	(-0,10 a 0,15)
Coeficiente de correlação (r^2)	0,98	(0,98 a 0,99)
Número de amostras	150	



Precisão

A precisão foi determinada conforme descrito no EP05-A3 do CLSI. Tri-level controls (1.50, 7.00 and 15.00 µg/mL) and three samples containing equivalent levels of lacosamide in pooled human serum were used in the study. Cada nível foi ensaiado em quadruplicado duas vezes por dia durante 20 dias. Houve um intervalo mínimo de duas horas entre cada uma das execuções (quádruplas) do ensaio por dia. Calcularam-se os valores de DP e de percentagem de CV (%) intra-execução entre dias e total. Os resultados são apresentados na seguinte tabela. Critério de aceitação: $\leq 10\%$ do CV total.

Amostr a	N	Média (µg/mL)	Repetibilidade intra-execução		Reprodutibilidad e		Reproducibility Total	
			DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
ARK Lacosamide Control								
BAIXO	160	1,55	0,049	3,1	0,049	3,1	0,070	4,5
MÉDIO	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
Soro humano								
BAIXO	160	1,49	0,045	3,0	0,037	2,5	0,058	3,9
MÉDIO	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

Substâncias Interferentes

Realizaram-se estudos de interferência usando o EP7-A2 do CLSI como orientação. Clinically high concentrations of the following potentially interfering substances in serum with known levels of lacosamide (2.0 and 15.0 µg/mL) were evaluated. Each sample was assayed using the ARK Lacosamide Assay, along with a serum control of lacosamide. Measurement of lacosamide resulted in ≤10% error in the presence of interfering substances at the levels tested.

Substância interferente	Concentração composto	Percentage Recovery (%)	
		2,0 µg/mL de lacosamida	15,0 µg/mL de lacosamida
Albumina	12 g/dL	99,8	101,7
Bilirrubina (conjugada)	70 mg/dL	97,3	96,5
Bilirrubina (não conjugada)	70 mg/dL	101,1	98,3
Colesterol	600 mg/dL	95,8	100,1
Gamaglobulina	12 g/dL	103,5	98,5
Hemoglobina	1000 mg/dL	101,0	101,6
Factor reumatóide	1000 UI/ml	97,3	96,8
Triglicéridos	1000 mg/dL	97,9	96,2
Ácido úrico	30 mg/dL	102,5	96,6

Especificidade

Metabolismo

A lacosamida é eliminada principalmente da circulação sistêmica por excreção renal e biotransformação. Após administração oral e intravenosa, aproximadamente 95% da lacosamida administrada foi recuperada na urina e menos de 0,5% nas fezes. Os principais compostos excretados foram a lacosamida inalterada (aproximadamente 40% da dose), o seu metabolito O-desmetil (aproximadamente 30%) e uma fração polar estruturalmente desconhecida (~20%). A exposição plasmática do principal metabolito humano, a O-desmetil-lacosamida, é aproximadamente 10% da exposição da lacosamida. Este metabolito não tem atividade farmacológica conhecida.^{1,12}

Metabolito

A reatividade cruzada do metabolito O-desmetil-lacosamida (5,0 µg/mL ou 30,0 µg/mL) no Ensaio de lacosamida ARK não foi clinicamente significativa (≤ 3,0% de reatividade cruzada). A lacosamida (2,0 µg/mL ou 15,0 µg/mL em soro

humano) foi testada na ausência ou presença do metabolito em concentrações superiores às esperadas.

O-desmetil-lacosamida (µg/ml)	Lacosamida medida na ausência ou presença do metabolito (µg/mL)			
	Lacosamida (2,0 µg/mL)		Lacosamida (15,0 µg/mL)	
	Metabolito Ausente	Metabolito Presente	Metabolito Ausente	Metabolito Presente
5,0	2,18	2,23	Não testado	
30,0	Não testado		15,51	16,40

Reactividade cruzada

Os compostos listados abaixo não interferiram com o Ensaio de lacosamida ARK quando testados na presença de lacosamida (2,0 µg/mL e 15,0 µg/mL). Os níveis testados foram iguais ou superiores às concentrações fisiológicas ou farmacológicas máximas. As concentrações de lacosamida em amostras contendo interferentes foram comparadas ao nível de lacosamida em um controlo de soro normal.

Composto	Conc. testada (µg/ml)	Composto	Conc. testada (µg/ml)
Acetaminofeno	200	Lincomicina	1000
Acetazolamida	100	Mefenitoína	100
Ácido acetilsalicílico	1000	Mesoridazina	10
Amicacina	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
Bupropion	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
Ciclosporina A	40	Primidona	100
Diazepam	20	Procainamida	100
Digoxina	10	Procloroperazina	10
Doxepina	10	Ranitidina	100
Eritromicina	200	Rifampina	100

Composto	Conc. testada (µg/ml)	Composto	Conc. testada (µg/ml)
Etanol	4000 (0,4%)	Risperidona	10
Ethotoin	100	Sertralina	100
Etosuximida	250	Espectinomicina	100
Felbamato	250	Estiripentol	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
Canamicina A	200	Ácido valpróico	600
Gabapentina	200	Vancomicina	250
Lamotrigina	400	Vigabatrina	150
Levetiracetam	400	Zonisamida	400
Lidocaína	100		

13 Bibliografia

1. Informações de prescrição. 2020. VIMPAT® UCB Inc. Smyrna, GA.
2. Kellinghaus, C. 2009. *Lacosamide as treatment for partial epilepsy: Mechanisms of action, pharmacology, effects, and safety* [Lacosamida como tratamento da epilepsia parcial: mecanismos de ação, farmacologia, efeitos e segurança]. *Ther Clin Risk Manag* **5**:757–766.
3. Greenaway, C. et al. 2010. Um ensaio de cromatografia líquida de alta eficiência para monitorizar o novo medicamento antiepilético lacosamida em doentes com epilepsia. *Ther Drug Monit* **32**:448– 452.
4. Johannessen, S. I. et al. 2003. *Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Antiepileptic Drugs* [Monitorização terapêutica dos novos fármacos antiepiléticos]. *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* [Fármacos antiepiléticos - diretrizes de boas práticas para a monitorização terapêutica de medicamentos: um documento de posição de a subcomissão de monitorização terapêutica de fármacos, comissão de estratégias terapêuticas da ILAE]. *Epilepsia* **49**:1239–1276.
6. Krasowski, M. 2010. *Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications* [Monitorização terapêutica dos novos medicamentos antiepiléticos]. *Pharmaceuticals (Basel)* **3**:1909–1935.
7. Brandt, C. and T. W. May. 2011. Therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs [Monitorização terapêutica dos novos fármacos antiepiléticos]. *J Lab Med* **35**:161–169.

8. Chung, S. S. 2010. *Lacosamide: new adjunctive treatment option for partial-onset seizures* [Lacosamida: nova opção de tratamento adjuvante para crises parciais]. *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* [Concentrações séricas de lacosamida em doentes adultos com epilepsia: a influência do género, idade, dose e fármacos antiepilépticos concomitantes]. *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* [Monitorização terapêutica da lacosamida em doentes com epilepsia: efeito de fármacos antiepilépticos concomitantes]. *Ther Drug Monit* **35**:849-52.
11. Bablok, W. et al. 1988. *A general regression procedure for method transformation* [Um procedimento geral de regressão para a transformação de métodos]. *Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry* [Aplicação de procedimentos de regressão linear para estudos de comparação de métodos em química clínica]. 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)* [Relatório de progresso sobre novos fármacos antiepilépticos: um resumo da oitava conferência de Eilat (Eilat VIII)]. *Epilepsy Res* **73**:1–52.
13. CLSI. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition*. [Procedimentos para o manuseamento e processamento de amostras de sangue para análises laboratoriais frequentes; Orientações aprovadas — Quarta edição.] *CLSI document GP44-A4* [documento GP44-A4 CLSI]. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute* [Instituto de normas clínicas e laboratoriais]; 2010

14 Marcas comerciais

ARKTM é uma marca comercial da ARK Diagnostics, Inc.

Outros nomes de marcas ou produtos são marcas comerciais dos respectivos titulares.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revisto em May 2026
1600-0391-00PT Rev 05