ARK Diagnostics, Inc.

ARK™ *Levetiracetam II Assay*

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo di ARK Diagnostics, Inc. prima di effettuare il dosaggio ARK Levetiracetam II Assay ed attenersi scrupolosamente alle istruzioni ivi riportate. L'affidabilità dei risultati analitici è garantita soltanto se le istruzioni del foglietto illustrativo vengono seguite attentamente.

Segnalare eventuali incidenti gravi avvenuti con il dispositivo al fabbricante e all'autorità competente appropriata, secondo i casi. Una sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni è disponibile tramite Eudamed (Banca dati europea dei dispositivi medici), SRN: US-MF-000023925.

Servizio Clienti

ARK Diagnostics, Inc.

48089 Fremont Blvd

Fremont, CA 94538 USA
Tel.: 1-877-869-2320
Fax: 1-510-270-6298
customersupport@ark-tdm.com

www.ark-tdm.com

CE 2797

EC REP

Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Switzerland

Legenda dei simboli utilizzati

LOT	Codice del lotto	YYYY-MM-DD	Utilizzare entro/Data di scadenza
REF	Numero di catalogo		Fabbricante
EC REP	Mandatario	CE 2797	Marchio CE con il numero di identificazione dell'organismo notificato
IVD	Dispositivo medico-diagnostico *in vitro*		Limiti di temperatura
	Consultare le istruzioni per l'uso	R1 R2	Reagente 1/Reagente 2
Rx Only	Uso consentito esclusivamente su prescrizione		

© 2026, ARK Diagnostics, Inc.

Reagent Kit REF 5070-0001-00
5070-0001-01

1 Denominazione

ARK™ ***Levetiracetam II Assay***

2 Finalità d'uso

ARK Levetiracetam II Assay è un immunodosaggio enzimatico omogeneo previsto per la determinazione quantitativa di levetiracetam in campioni di siero o plasma umano con analizzatori di chimica clinica automatizzati. Le concentrazioni di levetiracetam possono essere di ausilio nella gestione dei pazienti trattati con tale farmaco.

3 Riassunto e spiegazione del test

Il levetiracetam (KEPPRA®, (S)-α-etil-2-oxo-1-pirrolidin acetamide) è un farmaco anticonvulsivante approvato come terapia aggiuntiva per il trattamento dell'epilessia.[1]

4 Principi del metodo

ARK Levetiracetam II Assay è un immunodosaggio omogeneo basato sul principio di competizione tra il farmaco presente nel campione e il levetiracetam marcato con l'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) per il legame con il reagente anticorpo. Quando quest'ultimo si lega all'anticorpo, l'attività enzimatica diminuisce. In presenza di farmaco nel campione, l'attività enzimatica aumenta ed è direttamente correlata alla concentrazione di farmaco. L'enzima attivo converte il coenzima nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) in NADH, misurato spettrofotometricamente come velocità di variazione dell'assorbanza. La G6PDH nel siero endogeno non interferisce con i risultati poiché il coenzima NAD agisce unicamente con l'enzima batterico usato nel dosaggio.

5 Reagenti

REF	Descrizione del prodotto	Quantità/Volume
5070-0001-00	**ARK Levetiracetam II Assay** **Reagente R1 – Anticorpo/Substrato** Anticorpi monoclonali di coniglio anti-levetiracetam, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, conservanti e stabilizzanti	1 x 28 mL
	Reagente R2 – Enzima Levetiracetam marcato con G6PDH batterica, tampone, sieroalbumina bovina, conservanti e stabilizzanti	1 x 14 mL

REF	Descrizione del prodotto	Quantità/Volume
5070-0001-01	**ARK Levetiracetam II Assay** **Reagente R1 – Anticorpo/Substrato** Anticorpi monoclonali di coniglio anti-levetiracetam, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, conservanti e stabilizzanti	1 x 115 mL
	Reagente R2 – Enzima Levetiracetam marcato con G6PDH batterica, tampone, sieroalbumina bovina, conservanti e stabilizzanti	1 x 58 mL

Manipolazione e conservazione dei reagenti

I reagenti ARK Levetiracetam II Assay vengono forniti in stato liquido, pronti per l'uso e possono essere utilizzati immediatamente dopo essere stati tolti dal frigorifero. Quando non vengono utilizzati, i reagenti devono essere conservati a 2-8°C (36–46°F), in posizione verticale e chiusi ermeticamente con il tappo. Se conservati secondo le istruzioni, i reagenti si mantengono stabili fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta. Non congelare i reagenti. Evitare l'esposizione prolungata a temperature superiori a 32°C (90°F). **Se i reagenti non vengono conservati correttamente, le prestazioni del dosaggio possono risultare compromesse.**

I prodotti ARK Levetiracetam II contengono ≤0,09% di sodio azoturo. A titolo precauzionale, le tubazioni e la strumentazione interessate devono essere risciacquate adeguatamente con acqua, per ridurre il possibile accumulo di azidi metalliche esplosive. Non è richiesta alcuna precauzione particolare per la manipolazione degli altri componenti del dosaggio.

6 Avvertenze e precauzioni

- Per uso professionale di laboratorio per la **diagnostica in *vitro***.
- Uso consentito esclusivamente su prescrizione. *Attenzione: conformemente alla normativa federale statunitense, la vendita del presente dispositivo è riservata esclusivamente ai medici o su prescrizione medica.*
- I reagenti R1 e R2 sono forniti come kit combinato e non devono essere utilizzati in modo intercambiabile con i reagenti contrassegnati da numeri di lotto differenti.

7 Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi

- Spetta a ciascun laboratorio fornire un campione valido per l'analisi secondo le proprie procedure di qualità.

- Va utilizzato un campione di siero o di plasma. Per garantire la riproducibilità dei risultati, si raccomanda di utilizzare la stessa matrice di campioni per i singoli pazienti. Un campione in condizioni di equilibrio dinamico, con livelli minimi (pre-dose) è in genere ritenuto il più idoneo per il monitoraggio terapeutico del levetiracetam. Annotare l'ora del prelievo di sangue dall'ultima dose.
- Non è possibile usare sangue intero. Con questo dosaggio possono essere utilizzati i seguenti anticoagulanti:
    - eparina di sodio
    - eparina di litio
    - EDTA di potassio
- **Trattare il sangue quanto prima dopo il prelievo per preparare il siero o il plasma, poiché in caso di presenza prolungata di sangue intero si può verificare l'idrolisi di levetiracetam.[2-3]**
- Il prelievo di sangue deve essere eseguito utilizzando provette dedicate compatibili per l'uso con il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM).
- Seguire le raccomandazioni del produttore delle provette per la raccolta, il trattamento e la centrifugazione.
- Il documento GP44-A4 del CLSI illustra le procedure volte a ridurre al minimo gli artefatti dovuti alla raccolta e alla manipolazione dei campioni per i comuni test di laboratorio.[4]
- Evitare la formazione di schiuma e ripetuti cicli di congelamento/ scongelamento per assicurare l'integrità del campione da quando viene prelevato fino a quando viene sottoposto al test.
- La fibrina, i globuli rossi ed altre sostanze particolate possono dare luogo a risultati errati. Assicurare un'adeguata centrifugazione.
- La presenza di bolle d'aria o schiuma nei campioni può determinare un volume insufficiente di campione dispensato e causare la generazione di risultati errati.
- Ciascun laboratorio deve fare riferimento alla letteratura disponibile e ai dati interni relativi alla stabilità dei campioni.
- Sulla base degli studi condotti da ARK Diagnostics, i campioni chiarificati possono essere conservati fino a una settimana a 2-8°C. Se il test verrà eseguito oltre questo intervallo di tempo, i campioni devono essere conservati congelati (≤ -10°C) fino a quattro settimane prima di essere sottoposti all'analisi. Ridurre al minimo i cicli di congelamento-scongelamento.
- **Trattare tutti i campioni dei pazienti come potenzialmente infettivi.**

8 Procedura

Materiali forniti

ARK Levetiracetam II Assay – **REF** 5070-0001-00 o 5070-0001-01

Materiali necessari – forniti a parte

ARK Levetiracetam II Calibrator – **REF** 5070-0002-00
Quality Controls – ARK Levetiracetam II Control – **REF** 5070-0003-00

Strumenti
È possibile che i reagenti R1 e R2 debbano essere trasferiti in un contenitore del reagente specifico per l'analizzatore, prima dell'uso. Evitare la contaminazione crociata tra R1 e R2. Il dosaggio può essere utilizzato su numerosi analizzatori di chimica clinica automatizzati con determinazione fotometrica a 340 nm. Consultare la scheda tecnica specifica dell'analizzatore per la programmazione del dosaggio ARK Levetiracetam II Assay, che può essere richiesta al distributore o al Servizio clienti ARK. Le schede dei protocolli di applicazione, suddivise secondo le categorie CLIA o recanti il marchio CE, sono state verificate dal fabbricante. Spetta al laboratorio eseguire tutte le procedure di validazione appropriate per l'utilizzo del dosaggio con altre impostazioni o altri analizzatori.

Per la manutenzione giornaliera fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

Sequenza analitica
Per l'esecuzione o la calibrazione del dosaggio fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

Calibrazione
Eseguire la procedura di calibrazione completa (a 6 punti) utilizzando i calibratori ARK Levetiracetam Calibrator A, B, C, D, E ed F; analizzare i calibratori in duplicato. È necessario eseguire la calibrazione ogni qualvolta venga utilizzato un kit di reagenti con un nuovo numero di lotto. Verificare la curva di calibrazione con almeno due livelli dei controlli di qualità, conformemente al piano per l'assicurazione della qualità stabilito dal proprio laboratorio.

Quando ripetere la calibrazione
- Ogni qualvolta venga utilizzato un nuovo numero di lotto dei reagenti
- Se indicato dai risultati del controllo di qualità
- Se richiesto dai protocolli di laboratorio standard

Controllo di qualità (CQ)
Spetta ai laboratori stabilire le procedure CQ per il dosaggio ARK Levetiracetam II Assay. Tutti i controlli di qualità e i test devono essere eseguiti in conformità alle disposizioni locali e/o nazionali o ai requisiti per l'accreditamento.
Le buone pratiche di laboratorio prevedono l'analisi di almeno due livelli di controlli di qualità (punti decisionali medici basso ed elevato) ogniqualvolta vengono analizzati i campioni del paziente e quando viene eseguita la

calibrazione. Esaminare i valori dei controlli per individuare eventuali tendenze o variazioni. Qualora vengano rilevate tendenze o scostamenti, o se il recupero del controllo non rientra nel range specificato, controllare tutti i parametri operativi conformemente alle procedure di qualità del laboratorio clinico. Contattare il Servizio Clienti per assistenza.

9 Risultati

Riportare i risultati espressi nelle unità µg/mL o µmol/L. Per convertire i risultati da µg/mL levetiracetam a µmol/L levetiracetam, moltiplicare µg/mL per 5,88. Il valore di levetiracetam ottenuto con questo dosaggio deve essere utilizzato congiuntamente ad altre informazioni cliniche. Per eventuali codici di errore dei risultati fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

10 Limiti della procedura

Questo dosaggio è previsto per l'uso unicamente con siero o plasma; fare riferimento alla sezione "**Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi**". È generalmente buona norma utilizzare sempre lo stesso metodo (e la stessa matrice) per il singolo paziente a causa della possibile variabilità da metodo a metodo. Consultare la sezione "**Valori previsti**" sottostante.

Il brivaracetam (Briviact®)[5] interferisce con le misurazioni del levetiracetam (Keppra®) con il dosaggio ARK Levetiracetam II. Il dosaggio ARK non deve essere utilizzato per il monitoraggio di pazienti interessati da un cambio di terapia farmacologica che riguarda i farmaci Keppra e Briviact laddove vi sia la possibilità che entrambi i farmaci siano presenti in circolo.

11 Valori previsti

Un range di riferimento per il levetiracetam non è stato ben definito. Sono stati proposti range di riferimento per il controllo delle crisi epilettiche che includono livelli minimi di concentrazione sierica/plasmatica da 6 a 46 µg/mL (da 35 a 270 µmol/L)[6-11] o da 10 a 40 µg/mL (da 59 a 235 µmol/L), compreso un livello di allerta di laboratorio a 50 µg/mL (294 µmol/L).[12] Tali range non sono stati tuttavia convalidati da adeguati studi clinici controllati e in generale la relazione tra queste concentrazioni sieriche e la risposta clinica non è stata ben definita. Le concentrazioni di levetiracetam devono essere usate unitamente alle informazioni ottenute mediante valutazioni cliniche e altre procedure diagnostiche. I livelli di levetiracetam in circolo (concentrazioni sieriche) possono essere influenzati dall'aderenza (compliance)[13], dalla funzionalità renale[14], dalla gravidanza[15], dalle interazioni tra farmaci e dal momento del prelievo di sangue. La risposta clinica a queste concentrazioni sieriche (nel sangue)

può inoltre subire variazioni a causa della progressione della gravità della malattia e dell'aggiunta o sospensione di farmaci concomitanti che possono interagire dal punto di vista farmacodinamico con i livelli di levetiracetam in circolo.

Il range di riferimento delle concentrazioni di farmaco indicato implica soltanto un limite inferiore sotto al quale è relativamente improbabile che si abbia una risposta terapeutica e un limite superiore sopra il quale è relativamente probabile che si verifichi tossicità nella popolazione di pazienti specifica oggetto di studio. In linea generale, i medici che utilizzano range di riferimento come questi devono ricordare che, alla luce delle variazioni individuali, i pazienti possono ottenere benefici terapeutici con concentrazioni sieriche di farmaco al di fuori di tali range e la tossicità si può manifestare a livelli inferiori al limite inferiore del range di riferimento. L'ora del prelievo deve essere standardizzata di modo che i livelli minimi di concentrazione sierica siano misurati immediatamente prima della dose successiva, preferibilmente al mattino.

12 Caratteristiche specifiche di prestazione

Ciascun laboratorio è tenuto a verificare le prestazioni usando i parametri stabiliti per il proprio analizzatore. Le caratteristiche di prestazione illustrate di seguito sono state ottenute con l'analizzatore di chimica clinica automatizzato Beckman Coulter AU680®.

Sensibilità

Limite di quantificazione (LOQ)

Il LOQ del dosaggio ARK Levetiracetam II Assay è stato determinato in conformità a CLSI EP17-A ed è definito come la concentrazione più bassa alla quale si osservano una precisione e un recupero inter-dosaggi accettabili (CV ≤20% con recupero ±15%). Il LOQ è risultato pari a 2,0 µg/mL e può dipendere dalle prestazioni specifiche dell'analizzatore.

Intervallo di misurazione

L'intervallo di misurazione analitica del dosaggio è compreso tra 2,0 e 100,0 µg/mL. Non è stato validato un protocollo di diluizione manuale che consenta di misurare le concentrazioni superiori al range di misurazione.

Riportare i risultati inferiori a questo intervallo come <2,0 µg/mL o come inferiori al limite di quantificazione (LOQ) inferiore specifico dell'analizzatore stabilito nel proprio laboratorio (a seconda di quale sia il valore più elevato). Riportare i risultati superiori a questo intervallo come >100,0 µg/mL o come superiori al limite di quantificazione (LOQ)

superiore specifico dell'analizzatore stabilito nel proprio laboratorio (a seconda di quale sia il valore più basso).

Recupero

L'accuratezza (recupero analitico) è stata verificata aggiungendo il levetiracetam concentrato al siero umano negativo per il levetiracetam. Un concentrato stock di levetiracetam purissimo è stato aggiunto volumetricamente a siero umano negativo per il levetiracetam, per ottenere le concentrazioni di farmaco dell'intervallo del dosaggio. Sei replicati di ciascun campione sono stati analizzati su un analizzatore di chimica clinica automatizzato. È stata calcolata la media dei risultati, che sono stati confrontati con la concentrazione target e con il recupero percentuale calcolato. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante.

$$\text{Recupero (\%)} = 100 \times \frac{\text{concentrazione recuperata media}}{\text{concentrazione teorica}}$$

Concentrazione teorica (µg/mL)	Concentrazione recuperata media (µg/mL)	Recupero (%)
2,0	1,9	95,0
4,0	3,9	97,5
10,0	9,8	98,0
20,0	20,1	100,5
45,0	46,2	102,6
80,0	77,8	97,3
100,0	100,3	100,3

Linearità

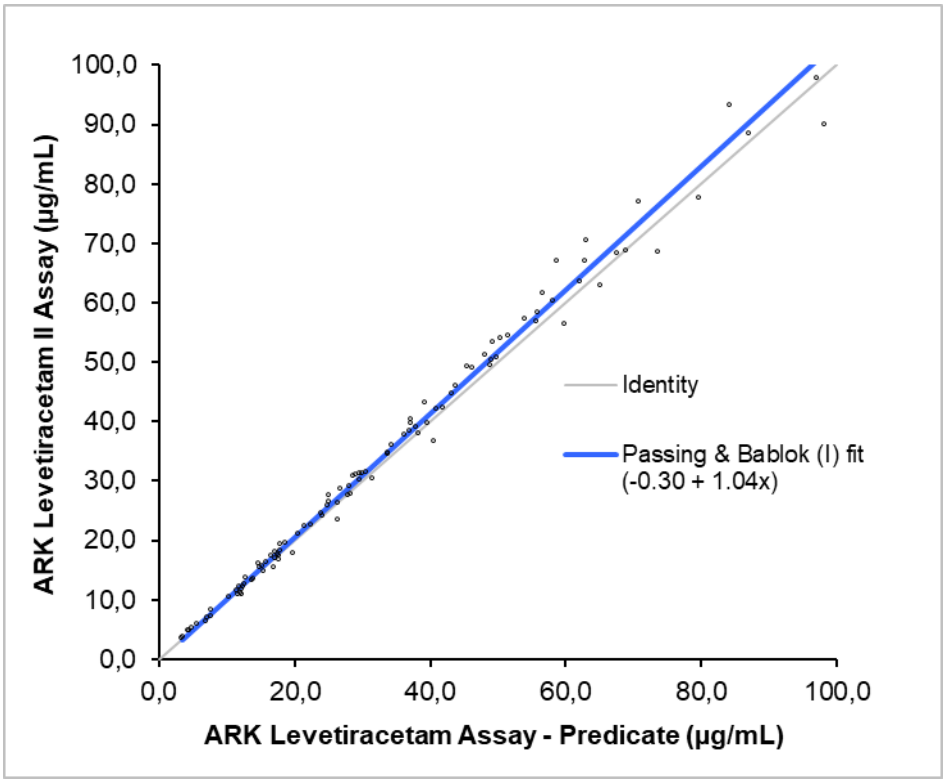
Sono stati condotti degli studi di linearità, come raccomandato nel protocollo EP6-A del CLSI. È stato preparato un campione di siero di 100,0 µg/mL e sono state eseguite delle diluizioni proporzionali con siero umano negativo per il levetiracetam. Le concentrazioni di levetiracetam sono risultate comprese tra 2,0 e 100,0 µg/mL. La linearità a diluizioni specifiche è stata considerata accettabile se la differenza percentuale era pari al ±10% rispetto al valore di regressione del 1° e del 2° ordine previsto o ±15% inferiore a 3,0 µg/mL. È stata dimostrata una relazione lineare tra 2,0 e 100,0 µg/mL. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante.

Valore stimato (µg/mL)	Risultati (µg/mL)	Risultati previsti 1° ordine	Risultati previsti 2° ordine	Differenza (%)
0,0	0,1	NA	NA	NA
2,0	1,88	2,01	2,23	11,2
3,0	3,2	3,04	3,22	5,9
4,0	3,9	4,07	4,20	3,3
6,0	6,1	6,13	6,17	0,7
10,0	11,0	10,25	10,10	-1,5
20,0	20,0	20,56	19,84	-3,5
40,0	42,0	41,18	39,03	-5,2
60,0	62,1	61,80	57,82	-6,4
80,0	78,9	82,42	76,21	-7,5
100,0	105,4	103,03	94,20	-8,6

Confronto dei metodi

Sono stati eseguiti degli studi di correlazione usando il protocollo EP9-A2 del CLSI. I risultati ottenuti con il dosaggio ARK Levetiracetam II Assay eseguito con il sistema Beckman Coulter AU680 sono stati confrontati con i risultati ottenuti con il dosaggio precedente ARK Levetiracetam eseguito con il sistema Roche/Hitachi 917. Le concentrazioni di levetiracetam sono risultate comprese tra 3,4 µg/mL e 98,3 µg/mL. I risultati dell'analisi di regressione di Passing-Bablok[16] dello studio sono illustrati di seguito (con intervallo di confidenza al 95%).

Pendenza	1,04	(1,03 - 1,06)
Intercetta y	-0,30	(-0,78 - 0,11)
Coefficiente di correlazione (r^2)	0,99	(0,985 - 0,993)
Numero di campioni	104	



Translation of graph

ARK Levetiracem II Assay (µg/mL) = ARK Levetiracem II Assay (µg/mL)
ARK Levetiracem Assay – Predicate (µg/mL) = ARK Levetiracem Assay – dosaggio precedente (µg/mL)

Identity: Identità
Passing & Bablok (I) fit (-0.30 + 1.04x) = Fittaggio Passing e Bablok (I) (-0,30 + 1,04x)

Precisione

La precisione è stata determinata in base a quanto descritto nel protocollo EP5-A3 del CLSI. Per lo studio sono stati utilizzati i controlli a tre livelli e tre campioni di siero umano provenienti da pool contenenti levetiracetam. Ciascun livello è stato analizzato in quadruplicato due volte al giorno per 20 giorni. Ciascuna analisi giornaliera è stata eseguita ad almeno due ore di distanza dalla precedente. È stato eseguito il calcolo della DS e del CV percentuale intra-dosaggio, inter-giornaliero e totale. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante. Criteri di accettazione: CV totale ≤10%.

Campione	N	Media (µg/mL)	Intra-dosaggio DS	Intra-dosaggio CV (%)	Inter-giornaliero DS	Inter-giornaliero CV (%)	Totale DS	Totale CV (%)
ARK Levetiracetam II Control								
BASSO	160	7,6	0,16	2,1	0,09	1,2	0,18	2,3
MEDIO	160	30,5	0,45	1,5	0,34	1,1	0,60	2,0
ALTO	160	75,7	1,41	1,9	0,99	1,3	2,19	2,9
Siero umano								
BASSO	160	7,7	0,11	1,4	0,06	0,8	0,12	1,6
MEDIO	160	32,6	0,47	1,4	0,34	1,1	0,61	1,9
ALTO	160	80,5	1,62	2,0	0,80	1,0	1,79	2,2

Sostanze interferenti

Sono stati condotti studi sulle sostanze interferenti usando il protocollo EP7-A3 del CLSI come riferimento. Sono state analizzate concentrazioni clinicamente elevate delle seguenti sostanze potenzialmente interferenti nel siero con livelli noti di levetiracetam (circa 15 e 50 µg/mL). Ciascun campione è stato analizzato usando il dosaggio ARK Levetiracetam II Assay e un controllo sierico di levetiracetam. La misurazione del levetiracetam ha dato luogo ad un errore ≤10% con i livelli di sostanze interferenti testate.

Sostanza interferente	Concentrazione della sostanza interferente	Recupero (%) 15 µg/mL di levetiracetam	Recupero (%) 50 µg/mL di levetiracetam
Albumina umana	12 g/dL	98,7	99,9
Bilirubina - coniugata	72 mg/dL	100,2	100,9
Bilirubina - non coniugata	72 mg/dL	101,7	97,1
Colesterolo	620 mg/dL	94,9	100,8
Gammaglobuline umane	12 g/dL	102,7	98,7
Emoglobina	1050 mg/dL	100,9	95,8
Fattore reumatoide	1080 UI/mL	98,8	94,5
Trigliceridi	1670 mg/dL	98,6	95,9
Acido urico	30 mg/dL	91,0	98,8

Specificità

Il levetiracetam viene idrolizzato nel suo principale metabolita, l'acido 2-pirrolidone-*N*-butirrico (ucb L057) e in due metaboliti minori.[3] Sono stati analizzati anche i medicinali che vengono di routine somministrati in concomitanza al levetiracetam ed altri farmaci antiepilettici per stabilire se tali sostanze influiscono sulla determinazione quantitativa delle concentrazioni di levetiracetam usando il dosaggio ARK Levetiracetam II Assay. Livelli elevati di tali sostanze sono stati aggiunti ai pool di siero che contenevano livelli terapeutici bassi (15 µg/mL) ed elevati (50 µg/mL) di levetiracetam. I campioni sono stati analizzati e le concentrazioni di levetiracetam nei campioni contenenti le sostanze interferenti sono state confrontate con il siero di controllo.

Metaboliti

Il metabolita ucb L057 è stato analizzato per rilevare l'eventuale reattività crociata.

Metabolita	ucb L057 (µg/mL)	Reattività crociata (%)		Interferenza (%)	
		Levetiracetam 15 µg/mL	Levetiracetam 50 µg/mL	Levetiracetam 15 µg/mL	Levetiracetam 50 µg/mL
ucb L057: Acido 2-pirrolidone-*N*-butirrico	250,0	0,0	0,0	0,8	0,1

Farmaci interferenti

In virtù di similarità strutturali, il brivaracetam (Briviact®) presenta una marcata reattività crociata nel dosaggio ARK Levetiracetam II. Il dosaggio ARK non deve essere utilizzato per la misurazione del levetiracetam se entrambi i farmaci sono presenti in circolo.

L'anticorpo selettivo per il levetiracetam non ha dato luogo a reattività crociata con altri antiepilettici o farmaci analizzati, somministrati in concomitanza. Un'alta concentrazione di ciascuna delle sostanze è stata addizionata a siero umano normale contenente livelli noti di levetiracetam (circa 15 e 50 µg/mL); i campioni così ottenuti sono stati analizzati unitamente a un controllo sierico di levetiracetam.
La misurazione del levetiracetam ha dato luogo ad un errore ≤10% con i livelli di sostanze farmaceutiche testati.

Sostanza	Concentrazione (µg/mL)	Sostanza	Concentrazione (µg/mL)
Acetaminofene	500	Nortriptilina	20
Acido acetilsalicilico	1000	Oxcarbazepina	50
Amitriptilina	20	Fenobarbital	200
Caffeina	100	Fenitoina	200
Carbamazepina	120	Primidone	100
Clonazepam	50	Probenecid	600
Ciclosporina A	40	Acido salicilico	500
Diazepam	50	Sulfametossazolo	400
Digossina	40	Sulfisoxazolo	400
Eritromicina	200	Teofillina	250
Etosuccimide	250	Tiagabina	200
Felbamato	250	Topiramato	250
Gabapentin	100	Trimetoprim	40
Eparina	200 unità/mL	Acido valproico	500
Idroclorotiazide	20	Verapamil	100
Ibuprofen	500	Vigabatrin	150
Lamotrigina	250	Warfarin	250
Naproxene	500	Zonisamide	250

13 Bibliografia

1. KEPPRA®. Foglietto illustrativo (KEPPRA compresse, KEPPRA XR™, KEPPRA soluzione orale e KEPPRA iniezione), 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. Pharmoacokinetics and metabolism of ^{14}C-levetiracetam, a new antiepileptic agent, in health volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* **59**:621-630.
4. CLSI. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI document GP44-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
5. Briviact®. 2016. Foglietto illustrativo. UCB, Inc. (Smyrna, GA).
6. Leppik, I. E. et al. 2002. Effective levetiracetam doses and serum concentrations: Age effects. *Epilepsia* **43** (Suppl 7):240.
7. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*. **25**:347-363.

8. Splinter, M. Y. 2005. Pharmacokinetic properties of new antiepileptic drugs. *Journal Of Pharmacy Practice* **18**:444–460.
9. 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.
10. 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.
11. Patsalos, P. N. et al. 2018. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update. *Ther Drug Monit* **40**:526-548.
12. Hiemke, C. et al. 2018. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* **51**:9-62.
13. Johannessen Landmark, C. et al. 2019. Long-term follow-up with therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* **155**, 106148.
14. Mendoza Aguilera, M. et al. 2020. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in daily clinical practice: high-performance liquid chromatography versus immunoassay. *Eur J Hosp Pharm* **27**, 2–6.
15. Arfman, I. J. et al. 2020. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin. Pharmacokinet.* **59**, 427–445.
16. 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 Marchi commerciali

ARK™ è un marchio commerciale di **ARK** Diagnostics, Inc.

Altri marchi o nomi di prodotti sono marchi commerciali dei rispettivi proprietari.

Brevetto U.S.A. n. 8,168,756

ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revisione September 2026
1600-1065-00IT Rev 09