

## ARK™ Levetiracetām tests

ARK Diagnostics, Inc. instrukcija ARK Levetiracetāma tests pirms lietošanas rūpīgi jāizlasa. Attiecīgi ievērot lietošanas instrukciju. Testa rezultātu ticamību nevar garantēt, ja ir kādas novirzes no šajā lietošanas pamācībā sniegtajiem norādījumiem.











### Klientu serviss

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



Emergo Europe  
Prinsessegracht 20  
2514 AP Hāga  
Nīderlande

### Izmantotie simboli

	Partijas kods	 GGGG-MM-DD	Izlietot līdz/ Derīguma termiņš
	Kataloga numurs		Ražotājs
	Pilnvarotais pārstāvis		CE marķējums
	In Vitro diagnostika Medicīnas ierīce		Temperatūras ierobežojumi
	Skatīt lietošanas instrukciju		Reaģents 1/ Reaģents 2
<b>Rx Only</b>	Lietošana tikai ar recepti		

### 1. Nosukums

## ARK™ Levetiracetāma tests

### 2. Paredzētais lietojums

ARK Levetiracetam tests ir viendabīga enzīmu imūnanalīze, kas paredzēta kvantitatīvai levetiracetāma noteikšanai cilvēka serumā vai plazmā ar automātiskiem klīniskās ķīmijas analizātoriem. Levetiracetāma koncentrāciju var izmantot kā palīg līdzekli, ārstējot pacientus, kuri tiek ārstēti ar levetiracetāmu.

### 3. Kopsavilkums un testa skaidrojums

Levetiracetāms (KEPPRA®), (S)- $\alpha$ -etil-2-okso-1-pirolidīna acetamīds) ir pretkrampju zāles, apstiprinātas lietošanai, kā papildterapija epilepsijas ārstēšanā.<sup>1</sup>

### 4. Procedūras principi

ARK Levetiracetāma tests ir viendabīga imūnanalīze, kas balstīta uz konkurenci starp paraugā esošajām zālēm un ar glikoze-6-fosfāta dehidrogenāzes (G6PDH) enzīmu marķētu levetiracetāmu uz anti vielu reaģentu saistīšanās vietām. Kad pēdējais piesaistās anti vielai, enzīmu aktivitāte samazinās. Zāļu klātbūtnē no parauga, enzīmu aktivitāte palielinās un ir tieši proporcionāla zāļu koncentrācijai. Aktīvais enzīms pārveido koenzīmu nikotinamīd-adenīn-dinukleotīdu (NAD) par NADH, ko spektrofotometriki mēra kā absorbcijas izmaiņu ātrumu. Endogēnais serums G6PDH neietekmē rezultātus, jo koenzīms NAD darbojas tikai ar testā izmantoto baktēriju enzīmu.

### 5. Reaģenti

REF	Produkta apraksts	Daudzums/Tilpums
5024-0001-00	<b>ARK Levetiracetāma tests</b> <b>Reaģents [R1] – Anti viela/Substrāts</b> trušu poliklonālās anti vielas pret lamotigīnu, glikozes-6-fosfāts, nikotinamīda-adenīn dinukleotīds, liellopu seruma albumīns, konservanti un stabilizatori	1 X 28 mL
	<b>Reaģents [R2] – Enzīms</b> Levetiracetāms, marķēts ar baktēriālu G6PDH, bufersķīdums, liellopu seruma albumīns, konservanti un stabilizatori	1 X 14 mL

### Reaģentu lietošana un uzglabāšana

ARK Levetiracetāma testa reaģenti ir šķidri, gatavi lietošanai un tos var izmantot tieši no ledusskapja. Kad reaģenti netiek lietoti tos jāuzglabā 2–8°C (36–46°F) temperatūrā, vertikālā stāvoklī un ar cieši noslēgtiem vāciņiem. Reaģenti ir stabili līdz derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes, ja tie tiek uzglabāti atbilstoši norādījumiem. Reaģentus nesasaldēt. Izvairīties no ilgstošas pakļaušanas temperatūrai, kas pārsniedz 32°C (90°F). Nepareiza reaģentu uzglabāšana var ietekmēt testa veikšanu.

### 6. Brīdinājumi un ierobežojumi

- Lietošana In Vitro diagnostikai. Lietošana tikai ar recepti.
- Reaģenti [R1] un [R2] ir nodrošināti kā saskaņots komplekts un tos nedrīkst mainīt ar reaģentiem ar dažādiem partijas numuriem.

## 7. Parauga iegūšana un sagatavošana analīzei

- Nepieciešams serums vai plazma. Lai nodrošinātu konskvenci, laba prakse ir viena un tā paša parauga matricas izmantošana atsevišķiem pacientiem. Līdzsvara stāvokļa, minimālais (pirmsdozas) paraugs ir vispārīgi pieņemts kā viskonsekventākais priekš levetiracetāma terapeitiskās zāļu uzraudzības. Jāatzīmē asins ņemšanas laiks kopš pēdējās devas.
- Pilnas asinis izmantot nevar. Ar šo testu var izmantot sekojošos antikoagulantus.
  - Nātrija heparīns
  - Litija heparīns
  - Kālija EDTA
- Apstrādājiet asinis pēc iespējas ātrāk pēc savākšanas, lai sagatavotu serumu vai plazmu, jo pilnu asiņu ilgstošā klātbūtnē var notikt levetiracetāma hidrolīze.**<sup>2-3</sup>
- NELIETOT GĒLA SADALĪTĀJUS.
- Neizraisīt putošanos un izvairīties no atkārtotas sasaldēšanas un atkausēšanas, lai saglabātu parauga integritāti no tā savākšanas brīža līdz tā pārbaudei.
- Fibrīns, sarkanās asins šūnas un citas daļiņas var izraisīt kļūdainu rezultātu. Nodrošiniet pietiekamu centrifugēšanu.
- Attīrītus paraugus var uzglabāt līdz vienai nedēļai no 2 līdz 8°C temperatūrā. Ja testēšana tiks atlikta par vairāk nekā vienu nedēļu, paraugus var uzglabāt sasaldētus ( $\leq -10^{\circ}\text{C}$ ) līdz četrām nedēļām pirms lietošanas. Jāuzmanās ievērot sasaldēšanas un atkausēšanas ciklu skaitu.
- Rīkoties ar visu pacientu paraugiem kā potenciāli infekcioziem.

## 8. Procedūra

### Nodrošinātie materiāli

ARK Levetiracetāma tests – **REF** 5024-0001-00

### Nepieciešamie materiāli – Nodrošināti atsevišķi

ARK Levetiracetāma kalibrators – **REF** 5024-0002-00

Kvalitātes kontrole – ARK Levetiracetāma kontrole – **REF** 5024-0003-00

### Instrumenti

Reaģenti **R1** un **R2** pirms lietošanas var būt jāpārvieto uz analizatoru specifiskiem reaģentu konteineriem. Izvairīties no reaģentu **R1** un **R2** savstarpējas piesārņošanās.

### Testa secība

Lai lietotu vai kalibrētu testu skatīt lietotāja rokasgrāmatu.

### Kalibrācija

Veikt pilnas kalibrācijas (6- punktu) procedūru izmantojot ARK Levetiracetāma kalibratoru A, B, C, D, E, un F; testa kalibratori divos eksemplāros. Kalibrācija ir nepieciešama katram jaunam reaģentu komplektam ar partijas numuram. Verificēt kalibrācijas līkni ar vismaz diviem kvalitātes kontroles līmeņiem saskaņā ar izveidoto laboratorijas kvalitātes nodrošināšanas plānu. CAL A ir kalibrācijas veidlapa.

### Kad pārkalibrēt

- Ikreiz, kad tiek izmantots jauns reaģentu partijas numurs
- Ikreiz, kad to norāda kvalitātes kontroles rezultāti
- Ikreiz, kad to pieprasa standarta laboratorijas protokoli

### Kvalitātes kontrole (QC)

Laboratorijām jānosaka ARK Levetiracetāma testa QC procedūras. Visas kvalitātes kontroles prasības un testēšana jāveic saskaņā ar vietējiem, valsts un / vai federālajiem noteikumiem vai akreditācijas prasībām.

Laba laboratorijas prakse liecina, ka katru dienu jāpārbauda vismaz divi kvalitātes kontroles līmeņi (zemas un augstas medicīniskās izvēles punkti) un katru reizi jāveic kalibrēšana. Pārtrauciet kontroles vērtības katrai tendencei vai nobīdei. Jā novērota jebkāda tendence vai nobīde vai ja kontrole neatbilst noteiktajam diapazonam, pārskatīt visus darbības parametrus atbilstoši jūsu klīniskās laboratorijas kvalitātes procedūrām. Lai saņemtu papildus palīdzību, sazinieties ar klientu atbalsta servisu.

### Manuālas atšķaidīšanas protokoli

Lai novērtētu zāļu līmeni paraugos, kas pārsniedz kvantitatīvās noteikšanas augšējo robežu, paraugu atšķaidīt manuāli ar nulles kalibratoru (CAL A). Reiziniet iegūto rezultātu ar atšķaidīšanas koeficientu.

$$\text{Manuālas atšķaidīšanas faktors} = \frac{(\text{Parauga tilpums} + \text{CAL A tilpums})}{\text{Parauga tilpums}}$$

## 9. Rezultāti

Rezultātus uzrāda  $\mu\text{g/mL}$  vai  $\mu\text{mol/L}$ . Lai pārvērstu rezultātu  $\mu\text{g/mL}$  levetiracetāma uz  $\mu\text{mol/L}$  levetiracetāma, reiziniet  $\mu\text{g/mL}$  ar 5.88. Šī testa levetiracetāma vērtība jāsaista kopā ar citu klīnisko informāciju. Visas rezultātu kļūdas skatiet instrumenta lietotāja rokasgrāmatu.

## 10. Procedūras ierobežojumi

Šis tests ir veidots lietošanai tikai ar serumu vai plazmu. Atgriezies uz sadaļu **Parauga iegūšana un sagatavošana analīzei**. Parasti laba prakse ir konsekventi izmantot vienu un to pašu metodi (arī matricas) individuālai pacientu aprūpei, jo pastāv atšķirība starp metodēm. Skatīt zemāk sadaļu **Paredzamās vērtības**.

## 11. Paredzamās vērtības

Levetiracetāma atskaites diapazons nav precīzi noteikts. Ir ierosināti provizoriski atskaites diapazoni krampju kontrolei, kas ietver koncentrāciju no 6 līdz 46  $\mu\text{g/mL}$  (35 līdz 270  $\mu\text{mol/L}$ ; mazi paraugi). Tomēr šie diapazoni nav apstiprināti ar atbilstoši, kontrolētiem pētījumiem, un kopumā sakarība starp šīm seruma koncentrācijām un klīnisko efektu nav precīzi definēta. 4-8 Levetiracetāma medikamentu koncentrācijas jāizmanto kopā ar informāciju, kas pieejama klīniskajos novērtējumos un citās diagnostikas procedūrās. Cirkulējošu levetiracetāma līmeņus (seruma koncentrāciju asinīs) var ietekmēt atbilstība, nieru darbība, grūtniecība, citu medikamentu mijiedarbība un parauga ņemšanas laiks. Turklāt, šo seruma koncentrāciju asinīs klīniskais efekts var mainīties, izmainoties slimības smaguma pakāpes progresēšanai un tādu vienlaicīgu zāļu pievienošana vai noņemšana, kuras farmakodinamiski var mijiedarboties ar levetiracetāma cirkulējošā līmeni.

Norādītajam zāļu koncentrācijas diapazonam vajadzētu nozīmēt tikai zemāko robežu, zem kuras terapeitiskā reakcija ir relatīvi maz ticama, un augšējo robežu, virs kuras toksicitāte relatīvi varētu rasties konkrētajās pētītajās pacientu grupās. Parasti ārstiem, kas izmanto tādus atsaucē diapazonus kā šie, ir jāapzinās, ka individuālu atšķirību dēļ pacienti var sasniegt terapeitisko ieguvumu ar zāļu koncentrāciju serumā ārpus šiem diapazoniem un var rasties toksicitāte ar līmeni, kas zemāks par atsaucē diapazona apakšējo robežu. Parauga ņemšanas laikam jābūt standartizētam, lai minimālo koncentrāciju serumā izmērtu tieši pirms nākamās devas, vēlams no rīta.

## 12. Īpaši darbības raksturojumi

Katra laboratorija ir atbildīga par veikspējas pārbaudi, izmantojot instrumenta parametrus, kas noteikti to analizatoram. Sekojošie iegūtie raksturlielumi tika iegūti ar Roche/Hitachi 917 iekārtu.

### Jutīgums

#### Jutīguma ierobežojumi (LOQ)

LOQ priekš ARK Levetiracetāma testa tika noteikti saskaņā ar CLSI EP17-A un ir definēta kā zemākā koncentrācija, kurai pieņemama starp-analīzes precizitāte un novērota atjaunošanās ( $\leq 20\%$  CV ar  $\pm 15\%$  atjaunošanos). LOQ bija noteikts 2.0  $\mu\text{g/mL}$ , un tas var būt atkarīgs no analizatora raksturīgās veikspējas.

### Testa diapazons

Testa diapazons ir no 2.0 līdz 100.0  $\mu\text{g/mL}$ . Pieņem rezultātus, kas mazāki par šo diapazonu kā  $< 2.0 \mu\text{g/mL}$  vai zem analizatora raksturīgā zemākā LOQ, kas noteikts jūsu laboratorijā. Pieņem rezultātus, kas ir virs šī diapazona kā  $> 100.0 \mu\text{g/mL}$  vai virs analizatora raksturīgā augstākā LOQ, kas noteikts jūsu laboratorijā.

### Atjaunošanās

Precizitāte (analītiskā atjaunošanās) tika veikta pievienojot koncentrētu levetiracetāma medikamentu levetiracetāma negatīvam cilvēka serumam. Volumetriski pievienoja ļoti tīru levetiracetāma pamatkoncentrātu levetiracetāma negatīvam cilvēka serumam, kas atspoguļo zāļu koncentrāciju visā testa diapazonā. Katra parauga sešus atkārtojumus pārbaudīja ar automatizētu klīniskās ķīmijas analizatoru. Iegūtais vidējais rezultāts tika salīdzināts ar mērķa koncentrāciju un tika aprēķināts atjaunošanās procents. Rezultāti norādīti zemāk.

$$\% \text{ Atjaunošanās} = \frac{100 \times \text{vidējā atjaunošanās koncentrācija}}{\text{teorētiskā koncentrācija}}$$

Teorētiskā koncentrācija (µg/mL)	Vidējā atjaunošanas koncentrācija (µg/mL)	Atjaunošanās procentuāli
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

### Linearitāte

Linearitātes pētījumi tika veikti, kā ieteikts CLSI/NCCLS protokolā EP6-A. Tika sagatavots 100.0 µg/ mL seruma paraugs un atšķaidījumi tikai proporcionāli ar levetiracetāmu nesaturošu cilvēka serumu. Levetiracetāma koncentrācijas diapazons bija no 1.00 līdz 100.0 µg/ mL. Linearitāte pie īpašiem atšķaidījumiem tika uzskatīta par pieņemamu, ja procentuālā starpība bija ±10% starp prognozētajiem 1. un 2. kārtas regresētajām vērtībām vai ±15% zem 3.0 µg/mL. Lineāra sakarība parādīta starp 2.0 un 100.0 µg/mL. Rezultāti parādīti zemāk.

Paredzamā vērtība (µg/mL)	Rezultāti (µg/mL)	1. kārtas paredzamie rezultāti	2. kārtas paredzamie rezultāti	Starpība %
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

### Metožu salīdzinājums

Korelācijas pētījumi tika veikti, izmantojot CLSI/NCCLS protokolā EP9-A2. Rezultāti no ARK Levetiracetāma testa tika salīdzināti ar rezultātiem no LC/MS/MS. Levetiracetāma koncentrācijas bija diapazonā no 2.0 µg/mL līdz 86.4 µg/mL. Pētījuma Passing-Bablok9 regresijas analīzes rezultāti ir parādīti zemāk (ar 95% ticamības robežām).

Slīpums	1.01	(0.99 to 1.03)
y-krustpunkts	0.25	(- 0.24 to 0.63)
Korelācijas koeficients (r <sup>2</sup> )	0.97	(0.96 to 0.97)
Paraugu skaits	305	

### Precizitāte

Precizitāte tika noteikta kā aprakstīts CLSI/NCCLS protokolā EP5-A2. Pētījumā tika izmantoti trīs-līmeņu kontroles un trīs cilvēka seruma apvienoti paraugi, kas satur levetiracetāmu. Katrs līmenis tika testēts četrkārtīgi divreiz dienā kopā 20 dienas. Katru no pārbaudēm dienā šķīra vismaz divas stundas. Tika aprēķināts vidējais, laika posmi starp dienām, kopējais SD un CV procenti. Rezultāti redzami zemāk. Pieņemšanas kritērijs: ≤10% no kopējā CV.

Paraugi	N	Vidējais (µg/mL)	Starp pārbaudēm		Starp dienām		Kopā	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
ARK Levetiracetāma kontrole								
ZEMS	160	7.5	0.25	3.4	0.23	3.2	0.34	4.5
VID.	160	29.4	0.85	2.9	0.83	2.8	1.08	3.7
AUGSTS	160	73.4	2.14	2.9	2.03	2.8	3.08	4.2
Cilvēka serums								
ZEMS	160	6.9	0.26	3.8	0.22	3.1	0.33	4.8
VID.	160	30.2	0.87	2.9	1.10	3.7	1.23	4.1
AUGSTS	160	75.5	2.19	2.9	2.35	3.1	3.31	4.4

### Ietekmējošās vielas

Ietekmējošo vielu pētījumi tika veikti izmantojot CLSI/NCCLS protokolu EP7-A2 kā vadlīniju. Tika novērtētas sekojošo potenciāli ietekmējošo vielu klīniski augstas koncentrācijas serumā ar zināmiem levetiracetāma līmeņiem (aptuveni 15 un 50 µg/mL). Katrs paraugs tika testēts izmantojot ARK Levetiracetāma testu, kā arī seruma kontroli ar levetiracetāmu. Levetiracetāma mērījums radīja ≤10% kļūdu traucējošu vielu klātbūtnē pārbaudītajos līmeņos.

Ietekmējošā viela	Ietekmējošās koncentrācijas	Atjaunošanās procentuāli	
		15 µg/mL Levetiracetāms	50 µg/mL Levetiracetāms
Albumin	12 g/dL	99.8	102.6
Bilirubin - conjugated	70 mg/dL	100.4	102.1
Bilirubin - unconjugated	70 mg/dL	99.3	107.9
Cholesterol	535 mg/dL	105.3	94.0
Gamma-Globulin	12 g/dL	99.8	109.5
Hemoglobin	1000 mg/dL	98.6	100.9
Intralipid®	1500 mg/dL	97.1	99.8
Rheumatoid Factor	1100 IU/mL	98.1	106.4
Triglycerides	1033 mg/dL	96.8	100.2
Uric Acid	30 mg/dL	99.6	102.5

### Specifika

Levetiracetāms ir hidrolizēts līdz galvenajam metabolītam 2-pirolidon-N-sviestskābei (ucb L057) un diviem mazākiem metabolītiem.3 Tika pārbaudīti citi medikamenti, ko parasti lieto kopā ar levetiracetāmu un pretepilepsijas līdzekļiem, lai noteiktu, vai šie savienojumi ietekme levetiracetāma koncentrācijas noteikšanu, izmantojot ARK Levetiracetāma testu. Augsta līmeņa savienojumi tika pievienoti seruma maisījumam kas satur zemo (15 µg/mL) un augsto (50 µg/mL) terapeitisko levetiracetāma līmeni. Paraugi tika analizēti un tika salīdzināti interferentu saturoši levetiracetāma koncentrācijas ar kontroles serumu.

### Metabolīti

Metabolīts ucb L057 tika testēts savstarpējai aktivitātei.

Metabolīts	ucb L057 (µg/mL)	Procentuālā savstarpējā aktivitāte		Procentuālā interference	
		Levetiracetam 15 µg/mL	Levetiracetam 50 µg/mL	Levetiracetam 15 µg/mL	Levetiracetam 50 µg/mL
ucb L057: 2-pyrrolidone-N-butyric acid	250.0	-0.2	1.3	-3.0	6.6

## Medikamentu interference

Levetiracetāma-selektīva antiiviela savstarpēji nemijiedarbojās ar lielāko daļu no citām pretepilepsijas vai vienlaikus lietotajam citām zālēm. Katra savienojuma augsta koncentrācija tika pievienota parastam cilvēka serumam ar zināmām levetiracetāma koncentrācijām (aptuveni no 15 līdz 50 µg/mL) un testēti ar levetiracetāma seruma kontroli. Leveteracetāma mērījums radīja ≤10% kļūdu traucējošu vielu klātbūtnē pārbaudītajos līmeņos.

Savienojums	Testētā konc. (µg/mL)	Procentuālā atjaunošanās	
		15 µg/mL Leveteracetāms	50 µg/mL Leveteracetāms
Acetaminophen	200	99.3	97.5
Acetylsalicylic acid	1000	103.2	98.9
Amitriptyline	20	98.4	100.7
Caffeine	100	95.4	97.7
Carbamazepine	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
Ethosuximide	250	98.1	101.1
Felbamate	250	100.8	97.9
Gabapentin	100	101.3	96.3
Heparin	200 units/mL	97.0	97.2
Hydrochlorothiazide	20	98.2	98.9
Ibuprofen	500	98.5	99.2
Lamotrigine	250	94.3	102.4
Naproxen	500	99.0	101.3
Nortriptyline	20	99.3	97.8
Oxcarbazepine	50	95.5	100.4
Phenobarbital	200	98.8	99.4
Phenytoin	200	97.8	96.8
Primidone	100	97.7	97.3
Probenecid	600	100.5	101.5
Salicylic Acid	500	95.1	98.4
Sulfamethoxazole	400	97.9	96.3
Sulfisoxazole	400	100.6	100.4
Theophylline	250	96.6	101.1
Tiagabine	200	99.0	97.5
Topiramate	250	94.7	99.2
Trimethoprim	40	102.0	99.3
Valproic Acid	500	98.7	96.2
Verapamil	100	100.3	96.4
Vigabatrin	150	94.0	97.1
Warfarin	250	96.6	102.3
Zonisamide	250	100.3	101.7

## 13. Atsauces

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**:347-63.
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):783-90.

## 14. Preču zīmes

**ARK™** ir preču zīme **ARK Diagnostics, Inc.**

Citi zīmolu vai produktu nosaukumi ir to attiecīgo īpašnieku preču zīmes. U.S. Patenta nr. 8,168,756