


## ARK™ *Levetiracetam Assay*












Pred použitím si dôkladne prečítajte tieto písomné informácie spoločnosti ARK Diagnostics, Inc. priložené k testu na stanovenie levetiracetamu ARK Levetiracetam Assay. Pokyny uvedené v týchto písomných informáciách priložených k baleniu sa musia dodržiavať. V prípade nedodržovania pokynov uvedených v týchto písomných informáciách priložených k baleniu sa nezaručuje spoľahlivosť výsledkov testu.

### Zákaznícke centrum

 **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

 **EC REP**  
 Emergo Europe  
 Prinsessegracht 20  
 2514 AP Haag  
 Holandsko

### Vysvetlivky použitých symbolov

	Kód šarže	 RRRR- MM-DD	Použiteľné do/dátum expirácie
	Katalógové číslo		Výrobca
	Autorizovaný zástupca		Značka CE
	Diagnostická zdravotnícka pomôcka in vitro		Teplotné obmedzenie
	Pozrite si návod na použitie	 	Reagencia 1/Reagencia 2
	Len na lekársky predpis		

## 1 Názov

*Test ARK<sup>TM</sup> Levetiracetam Assay*

## 2 Použitie

Test ARK Levetiracetam Assay je homogénna enzýmová imunoanalýza určená na kvantitatívne stanovenie levetiracetamu v ľudskom sére alebo plazme pomocou automatizovaných klinických chemických analyzátorov. Koncentrácie levetiracetamu sa môžu použiť ako pomôcka pri manažmente pacientov liečených levetiracetamom.

## 3 Zhrnutie a vysvetlenie testu

Levetiracetam (KEPPRA<sup>®</sup>, (S)- $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrolidín acetamid) je antikonvulzívum schválené ako prídavná terapia pri liečbe epilepsie.<sup>1</sup>

## 4 Princípy metódy

Test ARK Levetiracetam Assay je homogénna imunoanalýza založená na súťaži o väzbu s reagensiou s protilátkou medzi liečivom vo vzorke a levetiracetamom označeným enzýmom glukóza-6-fosfátdehydrogenáza (G6PDH). Keďže sa označené liečivo viaže na protilátku, aktivita enzýmu klesá. Ak sa liečivo vo vzorke nachádza, aktivita enzýmu stúpa a je priamo úmerná koncentrácii liečiva. Aktívny enzým konvertuje koenzým nikotínamidadenín dinukleotid (NAD) na NADH, čo možno spektrofotometricky zmerať ako zmenu absorbancie. Endogénna G6PDH v sére s výsledkami neinterferuje, pretože koenzým NAD funguje len s bakteriálnym enzýmom použitým v tomto teste.

## 5 Reagencie

REF	Opis produktu	Množstvo/objem
5024-0001-00	<b>Test ARK Levetiracetam Assay</b> <b>Reagencia R1 – protilátka/substrát</b> Králičie polyklonálne protilátky proti levetiracetamu, glukóza-6-fosfát, nikotínamidadenín dinukleotid, albumín z hovädzieho séra, konzervačné látky a stabilizátory	1 x 28 ml
	<b>Reagencia R2 – enzým</b> Levetiracetam označený bakteriálnou G6PDH, pufer, albumín z hovädzieho séra, konzervačné látky a stabilizátory	1 x 14 ml

### Zaobchádzanie s reagensiami a ich skladovanie

Reagencie testu ARK Levetiracetam Assay sa dodávajú v tekutom stave, pripravené na použitie a môžu sa použiť hneď po vybratí z chladničky. Keď sa reagencie nepoužívajú, musia sa uchovávať pri teplote 2 – 8 °C (36 – 46 °F) vo vzpriamenej polohe s pevne utiahnutými uzávermi. Ak sa reagencie skladujú podľa týchto pokynov, sú stabilné až do dátumu expirácie, ktorý je vytlačený na štítku. Reagencie nezmrazujte. Zabráňte dlhšiemu vystaveniu teplotám vyšším ako 32 °C (90 °F). **Nesprávne skladovanie reagensov môže ovplyvniť výkon testu.**

## 6 Varovania a bezpečnostné opatrenia

- Na **diagnostické použitie in vitro**. Len na lekársky predpis.
- Reagencie **R1** a **R2** sa dodávajú ako spárovaná súprava a nesmú sa vzájomne zamieňať s reagensmi z iných čísel šarží.

## 7 Odber vzoriek a príprava na analýzu

- Potrebné je sérum alebo plazma. V súvislosti s konzistentnosťou je osvedčenou praxou použitie rovnakej matrice vzorky pre individuálnych pacientov. V stabilnom stave sa vzorka s minimálnou koncentráciou (pred podaním dávky) vo všeobecnosti považuje za najkonzistentnejšiu na terapeutické monitorovanie hladiny levetiracetamu. Je potrebné zaznamenať čas odberu krvi od poslednej dávky.
- Plná krv sa nemá používať. S týmto testom sa môžu použiť tieto antikoagulanty:
  - heparín sodný,
  - heparín lítny,
  - draselná soľ EDTA.
- **Krv spracujte na prípravu séra alebo plazmy čo najskôr po odbere, pretože v prípade dlhodobej prítomnosti levetiracetamu v plnej krvi môže nastať jeho hydrolýza.<sup>2-3</sup>**
- **NEPOUŽÍVAJTE SKÚMAVKY S GÉLOVÝM SEPARÁTOROM.**
- Integritu vzorky od jej odberu až po analyzovanie ochráňte tak, že zabránite vzniku peny a opakovaným cyklom zmrazenia a rozmrazenia.
- Fibrín, červené krvinky a iné častice môžu spôsobiť chybné výsledky. Zabezpečte dostatočnú centrifugáciu.
- Vyčírené vzorky sa môžu pri teplote 2 až 8 °C skladovať jeden týždeň. Ak sa vzorky neanalyzujú do jedného týždňa, môžu sa pred otestovaním skladovať zmrazené ( $\leq -10$  °C) max. štyri týždne. Je potrebné obmedziť počet cyklov zmrazenia-rozmrazenia.
- **So všetkými vzorkami pacientov zaobchádzajte ako s potenciálne infekčnými.**

## 8 Postup

### Obsah balenia

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

### Potrebný materiál – dodáva sa samostatne

Kalibrátor ARK Levetiracetam Calibrator – **REF** 5024-0002-00

Vzorky na kontrolu kvality – ARK Levetiracetam Control – **REF** 5024-0003-00

### Prístrojové vybavenie

Reagencie **R1** a **R2** sa musia pred použitím preniesť do nádobiek na reagencie, ktoré sú špecifické pre analyzátor. Zabráňte skříženej kontaminácii **R1** a **R2**.

### Postupnosť testu

Ak chcete spustiť alebo kalibrovať test, pozrite si príručku pre obsluhu daného prístroja.

### Kalibrácia

Za použitia kalibrátorov ARK Levetiracetam Calibrator A, B, C, D, E a F vykonajte úplnú (6-bodovú) kalibráciu. Kalibrátory otestujte dvojmo. Kalibrácia je potrebná pri každom novom čísle šarže súpravy reagensí. Overte kalibračnú krivku pomocou minimálne dvoch úrovní vzoriek na kontrolu kvality podľa plánu na zabezpečenie kvality, ktorý je v laboratóriu zavedený. Kalibrátor CAL A je kalibračná slepá vzorka.

### Kedy opätovne kalibrovať

- Vždy, keď sa použije nové číslo šarže reagensí.
- Vždy, keď to indikujú výsledky kontroly kvality.
- Vždy, keď sa to vyžaduje na základe štandardných laboratórných protokolov.

### Kontrola kvality (QC)

Laboratóriá by si mali stanoviť postupy QC pre test ARK Levetiracetam Assay. Všetky požiadavky kontroly kvality a testovanie sa musia vykonávať v súlade s miestnymi, štátnymi a/alebo federálnymi nariadeniami alebo akreditačnými požiadavkami.

Podľa osvedčených laboratórných postupov sa majú každý deň, v ktorom sa analyzujú vzorky pacientov, a vždy, keď sa vykonáva kalibrácia, otestovať minimálne dve úrovne (dolná a horná hranica pre lekárske rozhodnutia) materiálu na kontrolu kvality. Pri hodnotách kontrolných vzoriek si všímajte akékoľvek trendy alebo posuny. Ak zistíte nejaké trendy

alebo posuny, alebo ak je výťažnosť kontrolných vzoriek mimo špecifikovaný rozsah, skontrolujte všetky prevádzkové parametre podľa postupov kvality zavedených vo vašom laboratóriu. So žiadosťou o pomoc sa obráťte na zákaznícke centrum.

### **Protokol manuálneho riedenia**

Na odhadnutie hladiny liečiva vo vzorkách presahujúcich hornú hranicu kvantitatívneho stanovenia manuálne zriedte vzorku nulovým kalibrátorom (CAL A). Získaný výsledok vynásobte faktorom riedenia.

Faktor manuálneho riedenia =  $\frac{\text{objem vzorky} + \text{objem CAL A}}{\text{objem vzorky}}$

## **9 Výsledky**

Výsledky sa uvádzajú v jednotkách µg/ml alebo µmol/l. Ak chcete výsledky v µg/ml levetiracetamu konvertovať na µmol/l levetiracetamu, vynásobte µg/ml hodnotou 5,88. Hodnota levetiracetamu získaná pomocou tohto testu sa má používať v spojitosti s ostatnými klinickými informáciami. Chybové kódy výsledkov nájdete v príručke pre obsluhu príslušného prístroja.

## **10 Obmedzenia postupu**

Tento test je určený na použitie len so sérom alebo plazmou, pozrite si časť **Odber vzoriek a príprava na analýzu**. Všeobecne osvedčeným postupom je konzistentne používať rovnakú metódu (ako aj matricu) pri starostlivosti o individuálneho pacienta, a to kvôli nožnej variabilite medzi metódami. Pozrite si nižšie uvedenú časť **Očakávané hodnoty**.

*Brivaracetam (Briviact®)<sup>4</sup> interferuje s meraniami levetiracetamu (Keppra®) v teste ARK Levetiracetam Assay. U pacientov, ktorí menia liečbu zahŕňajúcu Kepru a Briviact, sa hladina levetiracetamu nemá monitorovať testom od spoločnosti ARK. Ak existuje možnosť, že sa levetiracetam aj brivaracetam súbežne nachádzajú v obehu, majú sa hladiny levetiracetamu a/alebo brivaracetamu potvrdiť platnou chromatografickou metódou.*

## **11 Očakávané hodnoty**

Referenčný rozsah pre levetiracetam nie je dobre stanovený. Navrhli sa predbežné referenčné rozsahy na kontrolu záchvatov a zahŕňajú koncentrácie od 6 do 46 µg/ml (35 až 270 µmol/l; vzorky s minimálnou tzv. trough koncentráciou). Tieto rozsahy sa však nevalidovali v adekvátnych kontrolovaných skúšaníach a vo všeobecnosti nie je vzťah medzi týmito koncentraciami v sére a klinickým účinkom dobre definovaný.<sup>5-9</sup> Koncentrácie levetiracetamu sa majú používať v spojitosti s informáciami

získanými pri klinických hodnoteniach a iných diagnostických postupoch. Na hladiny levetiracetamu v obehu (koncentrácie v krvnom sére) môže mať vplyv dodržiavanie liečby, funkcia obličiek, tehotenstvo, liekové interakcie a načasovanie odberu krvi. Okrem toho môže byť klinický účinok týchto koncentrácií v krvnom sére pozmenený zmenami progresie závažnosti ochorenia a pridaním alebo ukončením súbežne podávaných liečiv, ktoré môžu farmakodynamicky interagovať s hladinami levetiracetamu v obehu.

Uvedený referenčný rozsah koncentrácií liečiva má predstavovať len dolnú hranicu, pod ktorou je v konkrétnych skúmaných populáciách pacientov terapeutická odpoveď relatívne nepravdepodobná, a hornú hranicu, nad ktorou je pravdepodobnosť toxicity relatívne pravdepodobná. Lekári, ktorí používajú takéto referenčné rozsahy, by si mali byť všeobecne vedomí toho, že kvôli rozdielom medzi jednotlivcami môžu pacienti dosiahnuť terapeutický úžitok s koncentraciami liečiva v sére mimo tieto rozsahy a môžu sa stretnúť s toxicitou pri hladinách pod dolnou hranicou referenčného rozsahu. Načasovanie odberu vzoriek sa má štandardizovať tak, aby sa stanovovali minimálne koncentrácie v sére tesne pred podaním nasledujúcej dávky, prednostne ráno.

## **12 Špecifické výkonové charakteristiky**

Každé laboratórium je zodpovedné za overenie výkonu pomocou parametrov prístroja, ktoré sú stanovené pre daný analyzátor. Nasledovné výkonové charakteristiky sa získali v systéme Roche/Hitachi 917 System.

### **Citlivosť**

#### Limit kvantitatívneho stanovenia (LOQ)

LOQ testu ARK Levetiracetam Assay sa stanovil podľa CLSI EP17-A a je definovaný ako najnižšia koncentrácia, pri ktorej je zaznamenaná presnosť a výťažnosť medzi testami prijateľná ( $\leq 20\%$  CV s  $\pm 15\%$  výťažnosťou). Stanovená hodnota LOQ je  $2,0 \mu\text{g/ml}$  a môže závisieť od výkonu, ktorý je špecifický pre analyzátor.

### **Rozsah testu**

Rozsah testu je  $2,0$  až  $100,0 \mu\text{g/ml}$ . Výsledky pod týmto rozsahom nahlasujte ako  $< 2,0 \mu\text{g/ml}$  alebo pod dolnou hranicou LOQ, ktorá je špecifická pre analyzátor a ktorá sa stanovila vo vašom laboratóriu. Výsledky nad týmto rozsahom nahlasujte ako  $> 100,0 \mu\text{g/ml}$  alebo nad hornou hranicou LOQ, ktorá je špecifická pre analyzátor a ktorá sa stanovila vo vašom laboratóriu.

## Výt'aznosť

Správnosť (analytická výt'aznosť) sa stanovila pridaním koncentrovaného levetiracetamu do vzorky ľudského séra, ktoré neobsahovalo levetiracetam. Zásobný koncentrát mimoriadne čistého levetiracetamu sa volumetricky pridal do ľudského séra neobsahujúceho levetiracetam v takom množstve, aby koncentrácie liečiva pokrývali rozsah testu. Šesť replikátov každej vzorky sa analyzovalo v automatizovanom klinickom chemickom analyzátore. Výsledky sa spriemerovali, porovnali sa s cieľovou koncentráciou a vypočítala sa percentuálna výt'aznosť. Výsledky sú uvedené nižšie.

$$\% \text{ výt'aznosť} = 100 \times \frac{\text{priemer získaná koncentrácia}}{\text{teoretická koncentrácia}}$$

<b>Teoretická koncentrácia (µg/ml)</b>	<b>Priemerná získaná koncentrácia (µg/ml)</b>	<b>Percentuálna výt'aznosť</b>
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

## Linearita

Štúdie linearity sa vykonali podľa protokolu CLSI/NCCLS Protocol EP6-A. Pripravila sa vzorka séra s koncentráciou 100,0 µg/ml a odporúča sa zriediť s ľudským sérom neobsahujúcim levetiracetam. Koncentrácie levetiracetamu sa pohybovali od 1,0 do 100,0 µg/ml. Linearita sa pri konkrétnych riedeniach považovala za prijateľnú vtedy, keď bol percentuálny rozdiel medzi predpovedanými regresnými hodnotami 1. a 2. rádu  $\pm 10\%$  alebo  $\pm 15\%$  pri koncentráciách pod 3,0 µg/ml. Lineárny sa vzťah sa preukázal v rozsahu 2,0 až 100,0 µg/ml. Výsledky sú uvedené nižšie.

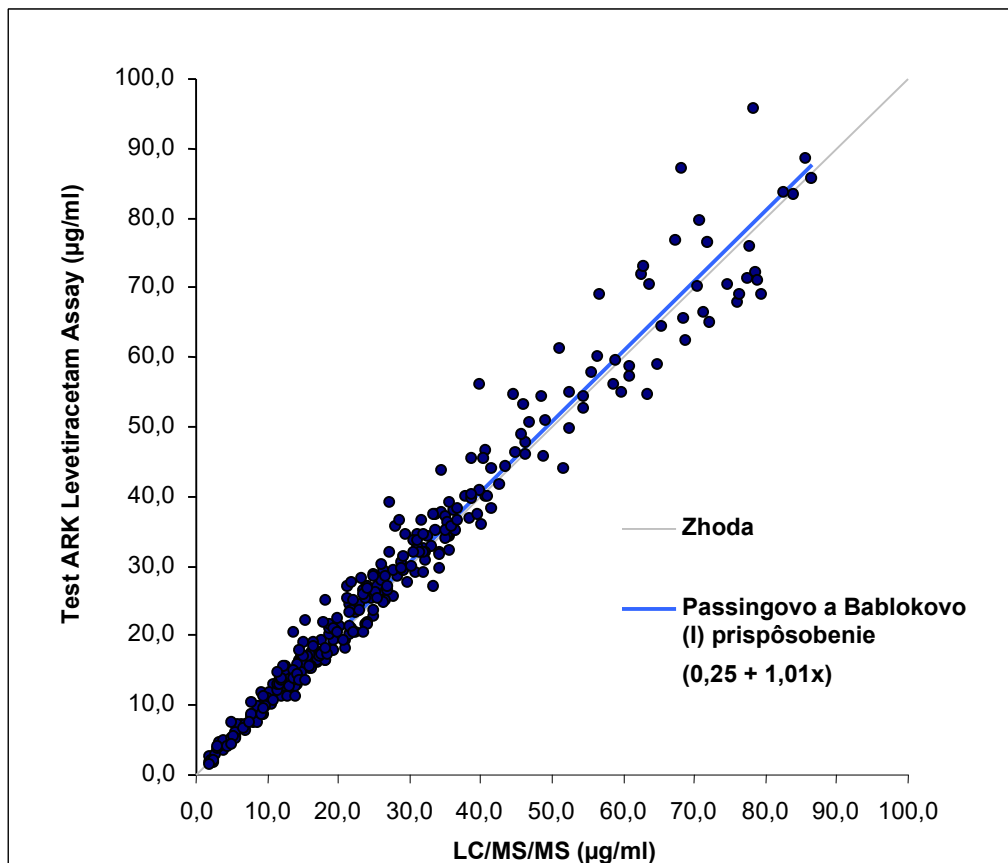
Odhadovaná hodnota (µg/ml)	Výsledky (µg/ml)	Predpovedané výsledky 1. rádu	Predpovedané výsledky 2. rádu	% rozdiel
2,0	1,9	2,1	2,4	13,2
3,0	3,2	3,1	3,4	7,6
4,0	4,1	4,2	4,3	4,8
5,0	5,3	5,2	5,3	3,1
6,0	6,4	6,2	6,3	2,0
7,0	7,6	7,2	7,3	1,3
8,0	8,4	8,3	8,3	0,7
9,0	9,5	9,3	9,3	0,3
10,0	10,7	10,3	10,3	-0,1
20,0	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



## Porovnanie metód

Korelačné štúdie sa vykonali podľa protokolu CLSI/NCCLS Protocol EP9-A2. Výsledky testu ARK Levetiracetam Assay sa porovnali s výsledkami LC/MS/MS. Koncentrácie levetiracetamu sa pohybovali od 2,0 do 86,4 µg/ml. Nižšie sú uvedené výsledky Passingovej-Bablokovej<sup>10</sup> regresnej analýzy pre štúdiu (s 95 % hranicami spoľahlivosti).

Smernica	1,01	(0,99 až 1,03)
y-priesečník	0,25	(-0,24 až 0,63)
Korelačný koeficient ( $r^2$ )	0,97	(0,96 až 0,97)
Počet vzoriek	305	



## Presnosť

Presnosť sa stanovila podľa opisu v protokole CLSI/NCCLS Protocol EP5-A2. V štúdiu sa použili trojúrovňové kontrolné vzorky a poolované vzorky ľudského séra obsahujúce levetiracetam. Každá úroveň sa testovala štvormo dvakrát denne počas 20 dní. Každá séria meraní v daný deň sa vykonala s odstupom minimálne dvoch hodín. Vypočítali sa celková SD a percentuálne CV v rámci série meraní a medzi dňami. Výsledky sú uvedené nižšie. Kritériá prijateľnosti: < 10 % celkový CV.

Vzorka	N	Priemer (µg/ml)	V rámci série meraní		Medzi dňami		Spolu	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Kontrolná vzorka ARK Levetiracetam Control								
NÍZKA	160	7,5	0,25	3,4	0,23	3,2	0,34	4,5
STREDNE VYSOKÁ	160	29,4	0,85	2,9	0,83	2,8	1,08	3,7
VYSOKÁ	160	73,4	2,14	2,9	2,03	2,8	3,08	4,2
Ľudské sérum								
NÍZKA	160	6,9	0,26	3,8	0,22	3,1	0,33	4,8
STREDNE VYSOKÁ	160	30,2	0,87	2,9	1,10	3,7	1,23	4,1
VYSOKÁ	160	75,5	2,19	2,9	2,35	3,1	3,31	4,4

## Interferujúce látky

Štúdie interferencie sa vykonali podľa protokolu CLSI/NCCLS Protocol EP7-A2. Hodnotili sa klinicky vysoké koncentrácie nasledovných potenciálne interferujúcich látok v sére so známymi hladinami levetiracetamu (približne 15 až 50 µg/ml). Každá vzorka sa spolu s kontrolným sérom s obsahom levetiracetamu analyzovala pomocou testu ARK Levetiracetam Assay. V prítomnosti interferujúcich látok pri testovaných hladinách bola chyba merania levetiracetamu ≤ 10 %.

Interferujúca látka	Koncentrácia interferujúcej látky	Percentuálna výťažnosť	
		15 µg/ml levetiracetamu	50 µg/ml levetiracetamu
Albumín	12 g/dl	99,8	102,6
Bilirubín – konjugovaný	70 mg/dl	100,4	102,1
Bilirubín – nekonjugovaný	70 mg/dl	99,3	107,9
Cholesterol	535 mg/dl	105,3	94,0
Gamaglobulín	12 g/dl	99,8	109,5
Hemoglobín	1000 mg/dl	98,6	100,9
Intralipid®	1500 mg/dl	97,1	99,8
Reumatoidný faktor	1100 IU/ml	98,1	106,4
Triglyceridy	1033 mg/dl	96,8	100,2
Kyselina močová	30 mg/dl	99,6	102,5

## Špecificita

Levetiracetam sa hydrolyzuje na svoj hlavný metabolit kyselinu 2-pyrolidón-*N*-butyrovú (ucb L057) a dva vedľajšie metabolity.<sup>3</sup> Taktiež sa otestovali ďalšie lieky bežne podávané s levetiracetamom a antiepileptiká s cieľom zistiť, či tieto zlúčeniny ovplyvňujú kvantitatívne stanovenie koncentrácií levetiracetamu pomocou testu ARK Levetiracetam Assay. Vysoké hladiny týchto zlúčenín sa pridali do poolov séra obsahujúcich nízke (15 µg/ml) a vysoké (50 µg/ml) terapeutické hladiny levetiracetamu. Vzorky sa analyzovali a koncentrácie levetiracetamu vo vzorkách obsahujúcich interferujúcu látku sa porovnali s kontrolným sérom.

### Metabolity

Metabolit ucb L057 sa otestoval z hľadiska skríženej reaktivity.

Metabolit	ucb L057 (µg/ml)	Percentuálna skrížená reaktivita		Percentuálna interferencia	
		Levetiracetam 15 µg/ml	Levetiracetam 50 µg/ml	Levetiracetam 15 µg/ml	Levetiracetam 50 µg/ml
ucb L057: kyselina 2- pyrolidón- <i>N</i> - butyrová	250,0	-0,2	1,3	-3,0	6,6

### Lieková interferencia

**Kvôli štrukturálnym podobnostiam brivaracetam (Briviact®) vo veľkej miere skrížene reaguje pri teste ARK Levetiracetam Assay. Keď sú obe liečivá prítomné v obehu, levetiracetam sa nemá stanovovať testom od spoločnosti ARK.**

Protilátka selektívna pre levetiracetam skrížene nereaguje s inými testovanými antiepileptikami alebo súbežne podávanými liekmi. Každá zlúčenina sa vo vysokej koncentrácii pridala do normálneho ľudského séra so známymi hladinami levetiracetamu (približne 15 až 50 µg/ml) a analyzovala sa spolu s kontrolným sérom levetiracetamu. V prítomnosti liečiv pri testovaných hladinách bola chyba merania levetiracetamu ≤ 10 %.

Zlúčenina	Testovaná koncentrácia (µg/ml)	Percentuálna výtťažnosť	
		15 µg/ml levetiracetamu	50 µg/ml levetiracetamu
Acetaminofén	200	99,3	97,5
Kyselina acetylsalicylová	1000	103,2	98,9
Amitriptylín	20	98,4	100,7
Kofeín	100	95,4	97,7
Karbamazepín	120	101,1	99,7
Klonazepam	50	100,2	100,4
Cyklosporín A	40	99,9	98,4
Diazepam	50	100,3	98,6
Digoxín	40	92,9	100,2
Erytromycín	200	99,0	97,9
Etosuximid	250	98,1	101,1
Felbamát	250	100,8	97,9
Gabapentín	100	101,3	96,3
Heparín	200 jednotiek/ml	97,0	97,2
Hydrochlorotiazid	20	98,2	98,9
Ibuprofén	500	98,5	99,2
Lamotrigín	250	94,3	102,4
Naproxén	500	99,0	101,3
Nortriptylín	20	99,3	97,8
Oxkarbazepín	50	95,5	100,4

Fenobarbital	200	98,8	99,4
Fenytoín	200	97,8	96,8
Primidón	100	97,7	97,3
Probenecid	600	100,5	101,5
Kyselina salicylová	500	95,1	98,4
Sulfametoxazol	400	97,9	96,3
Sulfisoxazol	400	100,6	100,4
Teofylín	250	96,6	101,1
Tiagabín	200	99,0	97,5
Topiramát	250	94,7	99,2
Trimetoprim	40	102,0	99,3
Kyselina valproová	500	98,7	96,2
Verapamil	100	100,3	96,4
Vigabatrín	150	94,0	97,1
Warfarín	250	96,6	102,3
Zonisamid	250	100,3	101,7

## 13 Použitá literatura

1. KEPPRA®. Prescribing Information (KEPPRA Tablets, KEPPRA XR™, KEPPRA Oral Solution and KEPPRA Injection), UCB, Inc., Smyrna, GA ([www.keppra.com](http://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 <sup>14</sup>C-levetiracetam, a new antiepileptic agent, in health volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* **59**:621-630.
4. Briviact®. 2016. Prescribing Information. UCB, Inc. (Smyrna, GA).
5. Leppik, I. E. et al. 2002. Effective levetiracetam doses and serum concentrations: Age effects. *Epilepsia* **43** (Suppl 7):240.
6. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* **25**:347-363.
7. Splinter, M. Y. 2005. Pharmacokinetic properties of new antiepileptic drugs. *Journal Of Pharmacy Practice* **18**:444–460.
8. 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.
9. 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.
10. 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 Obchodné známky

**ARK**<sup>™</sup> je obchodná známka spoločnosti **ARK** Diagnostics, Inc.  
Ostatné značky alebo obchodné názvy sú obchodnými značkami ich príslušných vlastníkov.  
USA patent č. 8,168,756



**ARK Diagnostics, Inc.**  
**Fremont, CA 94538 USA**

Vytlačené v USA  
Upravené v októbri 2020  
1600-0169-00SK Rev 04