

ARKTM Zonisamide Assay

Lire attentivement avant toute utilisation la présente notice d'emploi du test ARK Diagnostics, Inc. de détection de Zonisamide et suivre les instructions qui y sont formulées. En cas de non-respect des instructions figurant dans la présente notice d'emploi, la fiabilité des résultats des tests ne peut être garantie.

Service clientèle














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



Emergo Europe
 Prinsessegracht 20
 2514 AP La Haye
 Pays-Bas

Légende des symboles utilisés

	Code de lot	 YYYY-MM-DD	Utiliser avant/ date de péremption
	Numéro de catalogue		Fabricant
	Représentant autorisé		Sigle CE
	Procédé médical pour diagnostic in vitro		Limite de température
	Consulter la notice d'emploi	 	Réactif 1/Réactif 2
Rx Only	Usage réservé à la prescription		

1 Dénomination

ARKTM Zonisamide Assay

2 Utilisation visée

Le test ARK de détection de Zonisamide est une analyse immuno-enzymatique en phase homogène destinée à la détermination quantitative de Zonisamide dans le sérum humain sur des analyseurs automatisés de chimie clinique. Les concentrations de Zonisamide peuvent être utilisées comme auxiliaire pour la gestion de patients traités à la Zonisamide.

3 Résumé et explication du test

La Zonisamide (1,2-benzisoxazole-3-méthanesulfonamide, ZONEGRAN[®]) est un médicament anticonvulsivant homologué comme traitement d'appoint dans la thérapie de crises partielles chez les adultes souffrant d'épilepsie.¹

4 Principes du procédé

Le test ARK de détection de Zonisamide repose sur une technique immuno-enzymatique homogène basée sur la compétition entre le médicament contenu dans l'échantillon et la Zonisamide marquée avec l'enzyme glucose-6-phosphate déhydrogénase (G6PDH) pour liaison sur le réactif anticorps. Lorsque le réactif lie les anticorps, l'activité enzymatique diminue. En présence de médicament provenant de l'échantillon, l'activité enzymatique augmente et se trouve directement proportionnelle à la concentration de médicament. L'enzyme actif convertit la coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) en NADH qui est mesurée par spectrophotométrie comme un taux de modification de l'absorbance. Le sérum endogène G6PDH n'interfère pas avec les résultats, car la coenzyme NAD ne réagit qu'avec l'enzyme bactérienne utilisée dans le test.

5 Réactifs

REF	Description du produit	Quantité/Volume
5022-0001-00	ARKTM Zonisamide Assay Réactif R1 – Anticorps/substrat Anticorps polyclonaux de lapin à la Zonisamide, glucose-6-phosphate, nicotinamide adénine dinucléotide, albumine de sérum bovin, conservateurs et stabilisateurs	1 X 28 ml
	Réactif R2 – Enzyme Zonisamide marquée avec du G6PDH bactérien, tampon, albumine de sérum bovin, conservateurs et stabilisateurs	1 X 14 ml

Manipulation des réactifs et conservation

Les réactifs utilisés dans le test ARK de Zonisamide sont fournis sous forme liquide, prêts à l'emploi et peuvent être utilisés directement à la sortie du réfrigérateur. Lorsqu'ils ne sont pas utilisés, les réactifs doivent être conservés à une température entre 2°C et 8°C (36-46°F), en position verticale avec les capuchons fermement vissés. S'ils sont conservés conformément aux instructions, les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette. Ne pas congeler les réactifs. Eviter toute exposition prolongée à des températures supérieures à 32°C (90°F). **Toute conservation inappropriée des réactifs peut affecter la performance du test.**

6 Avertissements et précautions

- Pour usage de diagnostic **in vitro**. A utiliser uniquement sur ordonnance.
- Les réactifs **R1** et **R2** sont fournis comme un ensemble assorti et ne doivent pas être interchangés avec d'autres réactifs provenant de de lots différents.

7 Prélèvement des échantillons et préparation pour l'analyse

- Il est nécessaire de disposer de sérum ou de plasma. À des fins de cohérence, il s'est avéré une bonne pratique d'utiliser la même matrice d'échantillonnage pour chaque patient. Un échantillon à concentration minimale à l'état d'équilibre (avant dose) est généralement accepté comme tout à fait cohérent pour le contrôle thérapeutique de Zonisamide. L'heure de la prise de sang depuis la dernière administration de dose doit être notée.
- Le sang entier ne peut être utilisé. Les anticoagulants suivants peuvent être utilisés avec le présent test :
 - Héparine de sodium
 - Héparine de lithium
 - EDTA de potassium
- **Éviter les échantillons hémolysés. La Zonisamide se répartit dans les érythrocytes.**^{2-3,13}
- **NE PAS UTILISER DE GEL SÉPARATEUR.**
- Afin de préserver l'intégrité de l'échantillon depuis son prélèvement jusqu'à son analyse, ne pas provoquer la formation de mousse et éviter les congélations et décongélations répétées.
- La fibrine, les globules rouges et autres particules de matière peuvent fausser les résultats. Assurer une centrifugation adéquate.

- Les échantillons clarifiés peuvent être conservés jusqu'à une semaine à une température de 2°C à 8°C. Si les tests sont ajournés pendant plus d'une semaine, les échantillons doivent être conservés congelés ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) jusqu'à quatre semaines avant d'être testés (critère d'acceptance $\pm 10\%$). Veiller à limiter le nombre de cycles de congélation et décongélation.
- **Traiter tous les échantillons provenant de patients comme potentiellement infectieux.**

8 Procédé

Matériel fourni

Test ARK de détection de Zonisamide – **REF** 5022-0001-00

Matériel nécessaire – fourni séparément

Calibrateur ARK du test de Zonisamide – **REF** 5022-0002-00

Contrôles de qualité – Contrôle ARK du test de Zonisamide – **REF** 5022-0003-00

Instruments

Les réactifs **R1** et **R2** peuvent, avant l'emploi, devoir être transférés dans des conteneurs de réactif adaptés aux analyseurs. Éviter toute contamination croisée de **R1** et **R2**

Séquence du test

Pour effectuer le test ou bien l'étalonner, se référer au manuel de l'opérateur spécifique aux instruments.

Étalonnage

Effectuer un étalonnage complet (6-points) en utilisant les calibrateurs ARK du test de Lamotrigine A, B, C, D, E, et F; tester les calibrateurs en double. L'étalonnage est nécessaire pour chaque nouveau numéro de lot de kit de réactifs. Vérifier la courbe d'étalonnage avec au moins deux niveaux de contrôle de qualité, conformément au plan de contrôle de qualité établi du laboratoire. CAL A représente le blanc d'étalonnage.

Quand un nouvel étalonnage est-il nécessaire ?

- Lorsqu'un nouveau numéro de lot de réactifs est en usage,
- Lorsque les résultats de contrôle de qualité le demandent,
- Lorsque les protocoles standards de laboratoire l'exigent.

Contrôle de qualité (CQ)

Les laboratoires doivent fixer des procédures de CQ pour le test ARK de Zonisamide. Toutes les opérations de contrôle de qualité et de tests doivent être conduites conformément à la réglementation locale, de l'État et/ou fédérale ou aux procédures d'accréditation.

Le code des Bonnes Pratiques de Laboratoire stipule que deux niveaux au moins de contrôle de qualité (points haut et bas de décision médicale) doivent être testés chaque jour où des échantillons de patients sont analysés et chaque fois qu'un étalonnage est effectué. Vérifier les valeurs de contrôle pour détecter des tendances ou des altérations. En cas de détection de tendances ou d'altérations, ou bien si le contrôle ne récupère pas dans la plage de valeurs spécifiée, réviser tous les paramètres opératoires conformément à vos procédures de qualité de laboratoire clinique. Contacter le service clientèle pour une plus ample assistance.

Protocole de dilution manuelle

Afin d'estimer les niveaux de concentration du médicament dans les échantillons dépassant la limite supérieure de quantification, diluer manuellement l'échantillon avec un calibrateur zéro (CAL A). Après dilution, la concentration doit dépasser la limite de quantification et figurer dans la plage de mesures. Multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution.

Facteur de dilution manuelle= $\frac{\text{Vol. de l'échantillon} + \text{Volume du CAL A}}{\text{Volume de l'échantillon}}$

9 Résultats

Consigner les unités des résultats en µg/ml ou µmol/l. Pour convertir les résultats de µg/ml en µmol/l de Zonisamide, multiplier la valeur en µg/ml par 4,71. Pour les codes d'erreur de résultats, se référer au manuel de l'opérateur spécifique aux instruments

10 Limitations du procédé

Le présent test est conçu pour être utilisé uniquement avec du sérum ou du plasma. Se reporter au chapitre **Prélèvement des échantillons et préparation pour le test**. En général, il est de bonne pratique d'utiliser avec cohérence la même méthode (ainsi que la même matrice) pour chaque patient, vu le potentiel de variance d'une méthode à une autre. Se reporter au Chapitre **Valeurs attendues** ci-dessous:

11 Valeurs attendues

Une plage thérapeutique de la Zonisamide n'a pas été clairement établie. Une plage de référence de 10 µg/ml à 40 µg/ml⁴⁻⁶ a été identifiée. Des études préconisent une plage cible de concentrations en état d'équilibre entre 3 et 15 µg/ml.²⁻⁵ Dans une étude, une réduction de la fréquence des crises de 50% a été observée à des concentrations sériques de 7 à 40 mg/l.⁷ Certaines études font état d'une incidence accrue d'effets secondaires indésirables à des concentrations sériques au-delà de 30 mg/l.⁸⁻¹⁰ En général, la relation entre ces concentrations sériques et les effets cliniques n'a pas été suffisamment éclaircie, et un chevauchement considérable de concentrations de Zonisamide a été observé entre les répondants et les non répondants au sérum, ainsi qu'entre les concentrations de sérum associées à une maîtrise des crises et à des effets négatifs. Les concentrations de Zonisamide doivent toujours être utilisées dans le contexte d'évaluations cliniques et d'autres procédés de diagnostic.

Le métabolisme de la Zonisamide peut être influencé par des médications concomitantes inductrices d'enzymes et par des polymorphismes.^{3,11-13} Les propriétés pharmacocinétiques peuvent varier de façon significative, surtout en présence de médications concomitantes et en fonction de l'âge.⁶ La demi-vie de la Zonisamide est de 50 à 70 heures chez les patients sous monothérapie, et de 25 à 35 heures chez les patients recevant un traitement concomitant avec des anti-épileptiques à induction enzymatique.

La plage de référence des concentrations de médicament citée doit uniquement fixer une limite inférieure en dessous de laquelle une réponse thérapeutique est peu susceptible de se produire, et une limite supérieure au-dessus de laquelle une toxicité est relativement susceptible de se manifester dans la population spécifique de patients étudiée. En général, les cliniciens qui utilisent des plages de référence comme celles-ci, doivent savoir que vu la variation individuelle, certains patients peuvent obtenir un bénéfice thérapeutique avec des concentrations sériques de médicament hors de ces plages, et peuvent éprouver une toxicité en présence de niveaux de concentration plus faibles que la limite inférieure de la plage de référence.

12 Caractéristiques spécifiques de performance

Chaque laboratoire est responsable de la vérification des performances sur la base des paramètres établis pour son propre analyseur. Les caractéristiques de performance suivantes ont été obtenues sur le système Roche/Hitachi 917.

Sensitivité

Limite de Quantification (LDQ)

La LDQ du test ARK de Zonisamide a été déterminée conformément à la directive CLSI EP17-A et définie comme la plus basse concentration pour laquelle on observe une précision inter-analyse et une récupération acceptables (≤ 20 % CV avec une récupération de ± 15 %). La LDQ a été fixée à 2,0 $\mu\text{g/ml}$.

Plage de mesures

La plage de mesures du test s'étend de 2,0 à 50,0 $\mu\text{g/ml}$. Consigner les résultats inférieurs à cette plage comme $< 2,0$ $\mu\text{g/ml}$. Consigner les résultats supérieurs à cette plage comme $> 50,0$ $\mu\text{g/ml}$

Récupération

La récupération analytique a été vérifiée en ajoutant de la Zonisamide concentrée à du sérum humain testé négativement pour la Zonisamide. Un stock de concentré de Zonisamide hautement purifiée a été ajouté en proportion volumétrique à du sérum humain testé négativement pour la Zonisamide et représentant des concentrations de médicament englobant toute la fourchette du test. Vingt réplicats de chaque échantillon ont été testés. Une moyenne des résultats a été établie et comparée à la concentration cible et au pourcentage de récupération. Voir les résultats ci-dessous :

$$\% \text{ Récupération} = 100 \times \frac{\text{concentration moyenne récupérée}}{\text{concentration théorique}}$$

Concentration théorique ($\mu\text{g/ml}$)	Concentration moyenne récupérée ($\mu\text{g/ml}$)	Pourcentage de récupération
2,0	1,7	85,3
3,0	3,0	100,0
5,0	5,5	110,0
15,0	15,7	104,5
25,0	25,3	101,0
35,0	35,0	100,0
50,0	49,1	98,1

Linéarité

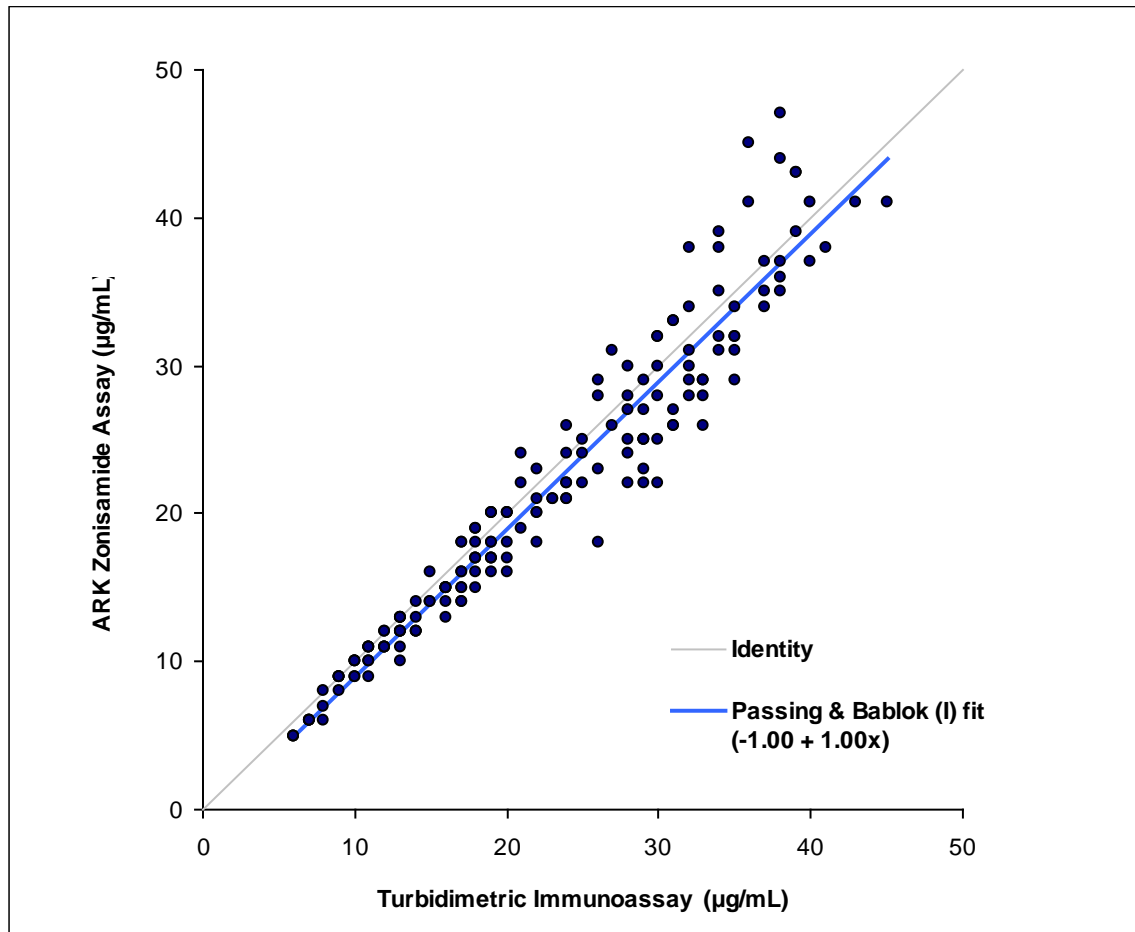
Les études de linéarité ont été effectuées conformément aux suggestions de la directive CLSI/NCCLS protocole EP6-A. Sur un échantillon de sérum préparé de 80,0 µg/ml, on a effectué proportionnellement des dilutions avec du sérum humain négatif à la Zonisamide. Les concentrations de Zonisamide étaient comprises entre 0,8 et 80,0 µg/ml. À des dilutions spécifiques, la linéarité a été considérée comme acceptable si la différence de pourcentage entre les valeurs par régression de 1^{er} et de 2^{ème} ordre prédites était de ± 10 % ou de ± 15 % en dessous de 3,0 µg/ml. Une relation linéaire entre 2,4 et 48,0 µg/ml est reproduite ci-dessous :

Valeur estimée (µg/ml)	Résultats (µg/ml)	Résultats prédits de 1 ^{er} ordre	Résultats prédits de 2 ^e ordre	% Différence
2,4	2,3	2,5	2,3	-7,0
3,2	3,2	3,3	3,2	-3,8
4,0	4,1	4,1	4,0	-1,8
4,8	4,8	4,8	4,8	-0,6
5,6	5,8	5,6	5,6	0,3
6,4	6,7	6,4	6,5	1,0
7,2	7,4	7,2	7,3	1,4
8,0	8,2	8,0	8,1	1,8
16,0	16,2	15,7	16,2	2,7
24,0	23,4	23,5	24,0	2,3
32,0	32,0	31,3	31,7	1,4
40,0	39,7	39,1	39,2	0,4
48,0	45,8	46,8	46,5	-0,7

Comparaison des méthodes

Des études de corrélation ont été effectuées sur la base de la directive CLSI/NCCLS, protocole EP9-A2. Les résultats du test ARK de Zonisamide ont été comparés aux résultats obtenus par immuno-analyse turbidimétrique. Les concentrations de Zonisamide s'étendaient de 6 µg/ml à 45 µg/ml. Les résultats de l'analyse de régression Passing-Bablok²⁵ pour l'étude sont reproduits ci-dessous :

Pente	1,00	(de 0,96 à 1,00)
Ordonnée	-1,00	(de -1,00 à 0,46)
Coefficient de corrélation (r2)	0,93	(de 0,91 à 0,95)
Nombre d'échantillons	176	



Précision

La précision a été déterminée comme décrit dans la directive CLSI/NCCLS protocole EP5-A2 en utilisant des contrôles à trois niveaux et un pool de trois échantillons de sérum humain contenant de la Zonisamide. Chaque niveau a été évalué en quadruple, 2 fois par jour pendant 20 jours. Chacun des cycles journaliers a été effectué à deux heures d'intervalle au moins. L'écart type (SD) et le coefficient de variation (CV) en pourcent ont été calculés pendant le cycle, d'un jour à l'autre et en valeur totale. Critère d'acceptance : $\leq 10\%$ CV. Voir les résultats ci-dessous :

Échantillon	N	Moyenne (µg/ml)	Pendant le cycle		D'un jour à l'autre		Valeurs totales	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Contrôle ARK de Zonisamide								
BAS	160	5,0	0,21	4,1	0,16	3,2	0,25	5,1
MOYEN	160	24,4	0,96	3,8	0,56	2,3	1,12	4,5
ÉLEVÉ	160	50,6	1,97	3,9	1,33	2,6	2,63	5,3
Sérum humain								
BAS	160	7,0	0,29	4,0	0,21	3,0	0,36	4,9
MOYEN	160	22,6	0,81	3,5	0,59	2,6	1,01	4,4
ÈLEVÈ	160	51,6	2,47	4,9	1,66	3,2	2,96	5,9

Substances interférentes

Des études d'interférence ont été effectuées sur la base de la directive CLSI/NCCLS protocole EP7-A2. Les concentrations élevées d'un point de vue clinique de substances potentiellement interférentes contenues dans le sérum à des taux connus de Zonisamide (approximativement 15 et 45 µg/ml) ont été évaluées. Chaque échantillon a été analysé à l'aide du test ARK de Zonisamide, étayé par un contrôle de Zonisamide dans le sérum. L'évaluation de Zonisamide a donné une erreur de $\leq 10\%$ sur la présence de substances interférentes aux taux testés.

Substance interférente	Concentration interférente	Pourcentage de récupération	
		15 µg/ml Zonisamide	45 µg/ml Zonisamide
Albumine	12 g/dl	103,3	97,9
Bilirubine - conjuguée	70 mg/dl	102,8	101,0
Bilirubine – non conjuguée	70 mg/dl	100,1	98,8
Cholestérol	651 mg/dl	98,5	97,0
Gammaglobuline	12 g/dl	97,3	101,4
Hémoglobine	1000 mg/dl	96,6	104,1
Intralipide®	1500 mg/dl	94,8	94,7
Facteur rhumatoïde	1100 UI/ml	98,4	100,2
Triglycérides	1204 mg/dl	96,5	96,9
Acide urique	30 mg/dl	98,5	99,4

Spécificité

La réactivité croisée a été testée pour les métabolites disponibles de la Zonisamide. Le test a également porté sur les autres médications administrées habituellement en concomitance avec la Zonisamide et des médicaments antiépileptiques, afin de déterminer si ces composés pouvaient influencer la quantification de la concentration de Zonisamide à l'aide du test ARK de détection de la Zonisamide. De fortes concentrations de ces composés ont été ajoutées dans des pools de sérum contenant des concentrations thérapeutiques de Zonisamide faibles (15 µg/ml) et élevées (45 µg/ml). Les échantillons ont été testés et les concentrations de Zonisamide des échantillons contenant des composés interférents ont été comparées au contrôle sérique

Métabolites

La N-acétyl zonisamide (NAZ) et le 2-sulfamoylacétyl phénol non-glucuronidé (SMAP) ont été quantifiés. Les métabolites NAZ et SMAP-glucuronide sont présents en premier lieu dans l'urine de patients sous traitement à la Zonisamide.^{3,7,13} Ils n'ont pas été détectés dans le plasma. La réactivité croisée a été évaluée en présence de concentrations basse (15 µg/ml) et élevée (45 µg/ml) de Zonisamide.

Métabolite	Conc. de métabolite (µg/ml)	Pourcentage de réactivité croisée		Pourcentage d'interférence	
		Basse concentr. Zonisamide	Haute concentr. Zonisamide	Basse concentr. Zonisamide	Haute concentr. Zonisamide
NAZ	50,0	1,7	5,5	5,4	6,1
	10,0	5,3	3,3	3,3	0,7
SMAP	50,0	18,2	19,5	57,1	20,6
	10,0	14,8	27,3	8,8	5,8

Interférences médicamenteuses

L'anticorps sélectif de la Zonisamide n'a pas présenté de réaction croisée avec la plupart des anticonvulsivants et autre médicaments testés, administrés en concomitance. Une concentration élevée de chaque composé a été ajoutée à du sérum humain normal présentant des taux connus de Zonisamide (approximativement 15 et 45 µg/ml) et analysée avec un contrôle sérique de Zonisamide. La quantification de la Zonisamide a donné une erreur ≤ 10 % quant à la présence de composés du médicament aux taux testés

Composé	Concentration (µg/ml)	Pourcentage de récupération	
		15 µg/ml Zonisamide	45 µg/ml Zonisamide
2-éthyl-2-phénylmalonamide	1000	98,4	100,2
Acétaminophène	200	98,7	98,7
Acide acétylsalicylique	1000	100,3	102,3
Caféine	100	97,0	97,5
Carbamazépine-10, 11-époxyde	120	99,9	100,9
Carbamazépine	120	101,7	100,8
10-Hydroxy Carbamazépine	100	96,6	93,5
Clonazépan	50	100,0	99,1
Cyclosporine A	40	101,2	104,9
Diazépan	20	98,0	100,8
Erythromycine	200	101,4	103,9
Ethosuximide	1000	99,9	100,5
Felbamate	1000	94,3	102,4
Gabapentine	100	100,9	105,3
Héparine	200 unités/ml	104,1	102,7
Ibuprofène	500	101,3	105,9
Lamotrigine	300	100,0	99,8
Lévétiracétam	400	95,6	97,9
L-Tryptophane	50	102,9	104,7
Oxcarbazépine	50	99,1	105,2
Phénobarbital	400	98,6	101,9
Phénytoïne	200	105,1	106,7
Primidone	100	98,3	98,8
Acide salicylique	500	104,7	106,6
Sulfaméthoxazole	400	102,0	105,2
Sulfisoxazole	1000	95,8	98,3
Théophilline	250	101,7	100,3
Tiagabine	200	102,2	103,5
Topiramate	250	101,7	105,0
Triméthoprime	40	101,1	96,3
Acide valproïque	1000	99,8	101,2

13 Références bibliographiques

1. ZONEGRAN[®] Prescribing Information. Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ.
2. Wagner J, Sackellares J, Donofrio P, et al. 1984. Nonlinear pharmacokinetics of CI-912 in adult epileptic patients. *Ther Drug Monit* **6**:277–283.
3. Mimaki T. 1998. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring of zonisamide. *Ther Drug Monit* **20**:593–597.
4. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit.* **25**:347-363.
5. Splinter, M. Y. 2005. Pharmacokinetic properties of new antiepileptic drugs. *Journal Of Pharmacy Practice* **18**:444–460.
6. Patsalos, P. N. et al. 2008. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **49**:1239-1276.
7. Mimaki, T. et al. 1992. Antiepileptic effect and serum levels of zonisamide in epileptic patients with refractory seizures. In Sunshine I (ed) *Recent developments in therapeutic drug monitoring and clinical toxicology*. Marcel Dekker, New York, pp. 437-442.
8. Wilensky, A.J. et al. 1985 Pharmacokinetics of W-554 (ADD 03055) in epileptic patients. *Epilepsia* **26**: 602-606.
9. Berent, S. et al. 1987. Zonisamide (CI-912) and cognition: results from preliminary study. *Epilepsia* **28**: 61-67.
10. Miura, H. et al. 1993. Once daily dose of zonisamide monotherapy in the control of partial seizures in children: Clinical effects and their pharmacokinetic basis. *Jpn J Ther Drug Monit* **10**:240-241.
11. Kaibe, K. et al. 1990. Competitive binding enzyme immunoassay for zonisamide, a new antiepileptic drug, with selected paired-enzyme labeled antigen and antibody. *Clin Chem* **36**:24-27.
12. Okada, Y. et al. 2008. Population estimation regarding the effects of cytochrome P450 2C19 and 3A5 polymorphisms on zonisamide clearance. *Ther Drug Monit* **30**:540–543.
13. Leppik, I. 2004. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure* **13S**:S5-S9.
14. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. 1988. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. *J. Clin Chem Clin Biochem* **26**(11):783-790.

14 Marques déposées

ARKTM est une marque déposée de **ARK** Diagnostics, Inc.
Toutes les autres marques et produits sont des marques commerciales appartenant à leurs compagnies respectives.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Imprimé aux USA
Révisé en Février 2017
1600-0172-00FR Rév. 03