

## ARK™ Pregabalin II Assay

Leia atentamente este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. antes de utilizar o ensaio de pregabalina II ARK. As instruções constantes no folheto informativo têm de ser rigorosamente observadas. O ensaio proporciona um procedimento de rastreio analítico simples e rápido para a detecção de pregabalina na urina. Não é possível garantir a fiabilidade dos resultados do ensaio caso não se observem as instruções constantes neste folheto informativo.

### Assistência ao cliente














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



Emergo Europe  
Prinsessegracht 20  
2514 AP Haia  
Países Baixos

### Símbolos utilizados

	Código do lote	 DD.MM.AA AA	Data de validade
	Número de Catálogo		Fabricante
	Representante Autorizado		Marca CE
	Consulte as Instruções de Utilização	 	Reagente 1 / Reagente 2
	Limite de temperatura		Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
<b>Rx Only</b>	Para uso exclusivo sujeito a receita médica		

## 1 Nome

### **ARK™ Pregabalin II Assay**

## 2 Utilização prevista

O ensaio de pregabalina II ARK é um imunoenensaio destinado à determinação qualitativa e/ou semiquantitativa de pregabalina na urina humana, com uma concentração limiar de 500 ng/ml. O ensaio destina-se a ser utilizado em laboratórios com analisadores automáticos de química clínica. Este dispositivo para diagnóstico *in vitro* é de uso exclusivo sujeito a receita médica.

O modo semiquantitativo tem a finalidade de (1) permitir aos laboratórios determinar uma diluição adequada da amostra para confirmação através de um método confirmatório, como por exemplo cromatografia de gases acoplada a espectrometria de massas (GC/MS) ou cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em simultâneo (LC-MS/MS), ou (2) permitir aos laboratórios estabelecer procedimentos de controlo de qualidade.

O ensaio de Pregabalina II ARK proporciona apenas um resultado de teste analítico preliminar. Terá de utilizar-se um método químico alternativo mais específico para obter um resultado analítico positivo confirmado. A cromatografia de gases acoplada a espectrometria de massas (GC/MS) ou cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas em simultâneo (LC-MS/MS) é o método de confirmação preferencial<sup>1</sup>. Deve usar-se de consideração clínica e discernimento profissional com qualquer resultado de teste a um fármaco, sobretudo quando o resultado do teste preliminar é positivo.

## 3 Resumo e explicação do teste

Na Europa, a pregabalina está aprovada para o tratamento da epilepsia (convulsões parciais), dor neuropática e perturbação de ansiedade generalizada<sup>2</sup>. Nos Estados Unidos, a pregabalina está aprovada para o tratamento da epilepsia (convulsões parciais), dor neuropática associada à diabetes, neuropatia pós-herpética e fibromialgia<sup>3</sup>. A pregabalina não é metabolizada no organismo em grau significativo, sendo quase exclusivamente excretada inalterada na urina, através de filtração glomerular<sup>4</sup>.

A pregabalina está classificada, na legislação dos EUA para as substâncias controladas (United States Controlled Substances Act) da Administração de Entrada em Vigor de Medicamentos nos EUA (U.S. Drug Enforcement Administration), como sendo uma substância do Quadro V<sup>5</sup>. Na União Europeia, a pregabalina está sujeita a receita médica especial ou com restrições. Em Junho de 2010<sup>9</sup>, foi adicionado ao Resumo das Características do Medicamento um aviso relacionado com o seu potencial para abuso<sup>6-8</sup>.

O ensaio de pregabalina II ARK testa a presença de pregabalina na urina humana e dá um resultado positivo caso este medicamento esteja presente em concentrações iguais ou superiores às do limiar.

#### 4 Princípios do procedimento

O ensaio de pregabalina II ARK é uma técnica de imunoensaio enzimático homogéneo, utilizada para a análise de pregabalina na urina humana. O ensaio baseia-se na competição, pelos locais de ligação ao anticorpo, entre o fármaco presente na amostra e o fármaco marcado com a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH). 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 nicotinamida-adenina dinucleótido (NAD) em NADH na presença da glicose-6-fosfato (G6P), o que resulta numa alteração da absorvância, que é medida através de espectrofotometria. A G6PDH endógena não interfere porque a coenzima NAD funciona apenas com a enzima bacteriana usada no ensaio.

#### 5 Reagentes

REF	Descrição do Produto	Quantidade/Volume
5059-0001-00	<b>ARK Pregabalin II Assay</b> <b>Reagente R1 – Anticorpo/Substrato</b> Anticorpos monoclonais de coelho para pregabalina, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, serralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 x 28 ml
	<b>Reagente R2 – Enzima</b> Derivado de pregabalina, marcado com glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH), tampão, azida sódica e estabilizadores	1 x 14 ml

#### Manuseamento e armazenamento do reagente

Os reagentes para o ensaio de pregabalina II 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 produtos de pregabalina II 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.
- Os reagentes **R1** e **R2** são fornecidos como conjunto, e não devem ser trocados com reagentes com números de lote diferentes.
- Não utilizar os reagentes após o fim do prazo de validade.
- Os reagentes contêm  $\leq 0,09\%$  de azida sódica.

## 7 Colheita de amostras e preparação para análise

- É necessária urina humana. Trate como sendo material potencialmente infeccioso.
- Proceda à colheita de urina utilizando os frascos e procedimentos de amostragem padrão. Deve ter-se o cuidado de preservar a integridade química e física da amostra de urina, desde o momento da colheita até ao momento do ensaio, incluindo durante o transporte. Sugere-se a utilização de amostras frescas de urina.
- Tape a amostra de urina imediatamente após a colheita, conserve-a refrigerada a 2-8°C (36–46°F) e proceda ao ensaio nos 7 dias após a colheita. Se não for possível realizar o ensaio no prazo de 7 dias, conserve a amostra de urina congelada, a -20°C<sup>10,11</sup>.
- Para proteger a integridade da amostra, não induza a formação de espuma e evite ciclos repetidos de congelação e descongelação.
- As amostras congeladas terão de ser descongeladas e devidamente agitadas antes da análise.
- Antes de testar, centrifugue as amostras que apresentem elevada turbidez ou matéria particulada visível.
- O intervalo de pH recomendado para as amostras de urina é de 4,0 – 11,07<sup>12</sup>.
- Caso haja suspeita de adulteração da amostra, obtenha outra amostra para teste. A adulteração das amostras de urina pode afectar o resultado do teste.

## 8 Procedimento

### Materiais fornecidos

Ensaio de Pregabalina II ARK – **REF** 5059-0001-00

### Materiais necessários – Fornecidos separadamente

Calibrador de Pregabalina II ARK – **REF** 5059-0002-00

Controlos de qualidade – Controlo de Pregabalina II ARK – **REF** 5059-0003-00

### 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**. Consulte o manual do operador específico do instrumento quanto à manutenção diária. Consulte a folha da aplicação específica do

analisador para a programação do ensaio de pregabalina II ARK ou contacte a Assistência ao Cliente.

### **Sequência do ensaio**

Para executar ou calibrar o ensaio, consulte o manual do operador.

### **Resultados qualitativos**

Utilize o calibrador C, de 500 ng/ml, como calibrador limiar para distinguir as amostras negativas e positivas. Execute os controlos baixo (250 ng/ml) e alto (750 ng/ml) de pregabalina II ARK como, respectivamente, negativo e positivo. Registe os resultados do teste inferiores ao valor de resposta para o calibrador limiar como sendo negativos. Registe os resultados do teste maiores ou iguais ao valor de resposta para o calibrador limiar como sendo positivos.

### **Resultados semiquantitativos**

Faça um procedimento de calibração de 5 pontos; teste os calibradores em duplicado. Verifique a curva de calibração com os controlos de qualidade baixo (250 ng/ml) e alto (750 ng/ml) de pregabalina II ARK, segundo o plano de garantia de qualidade laboratorial estabelecido. As amostras com resultados acima do nível mais elevado de calibrador de pregabalina II ARK (2000 ng/ml) podem diluir-se em calibrador A (urina negativa) de pregabalina II ARK (urina negativa) e testar-se novamente.

### **Quando recalibrar**

- Sempre antes da utilização de reagentes de um número de lote novo
- Sempre que necessário, com base nos resultados do controlo de qualidade
- Sempre que esteja previsto pelos protocolos padrão de laboratório
- Com base nos dados disponíveis, uma curva de calibração guardada revelou-se eficaz durante, pelo menos, 6 dias.

### **Controlo de qualidade (CQ) e calibração**

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para o ensaio de pregabalina II 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.

Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios intervalos para cada novo lote de controlos. Os resultados do controlo devem encontrar-se dentro de intervalos estabelecidos, conforme determinado através dos procedimentos e orientações laboratoriais. O controlo de pregabalina II ARK destina-se a ser utilizado no controlo de qualidade do ensaio de pregabalina II ARK.

No modo qualitativo, o controlo baixo deve ser negativo e o controlo alto deve ser positivo relativamente ao calibrador limiar de 500 ng/ml.

## 9 Resultados e valores esperados

Não é possível determinar a concentração real de pregabalina. É necessário um método de confirmação.

### **Análise qualitativa – resultados negativos**

Uma amostra que dê um valor de resposta inferior ao valor de resposta do calibrador C, limiar, de pregabalina II ARK é interpretada como sendo negativa; ou a amostra não contém pregabalina ou a pregabalina está presente numa concentração abaixo do nível limiar deste ensaio.

### **Análise qualitativa – resultados positivos**

Uma amostra que dê um valor de resposta maior ou igual ao valor de resposta do calibrador C, limiar, de pregabalina II ARK é interpretada como sendo positiva, indicando que está presente a pregabalina.

### **Análise semiquantitativa**

Os resultados semiquantitativos para as amostras positivas permitem ao laboratório determinar uma diluição adequada da amostra para o método de confirmação. Os resultados semiquantitativos também permitem ao laboratório estabelecer os procedimentos de controlo de qualidade e avaliar a reprodutibilidade. As amostras com resultados acima do nível mais elevado de calibrador de pregabalina II ARK (2000 ng/ml) podem diluir-se em calibrador A (urina negativa) de pregabalina II ARK (urina negativa) e testar-se novamente.

Os resultados deste teste devem ser sempre interpretados em conjunto com a história médica, a apresentação clínica e outros achados do doente.

## 10 Limitações

- O ensaio destina-se exclusivamente a ser utilizado com urina humana.
- Os reagentes, calibradores e controlos do ensaio de pregabalina II ARK foram desenvolvidos como produtos associados específicos para este ensaio. Não é possível garantir o desempenho com produtos de substituição.
- Um resultado positivo utilizando o ensaio de pregabalina II ARK indica apenas a presença de pregabalina e não está necessariamente correlacionado com a extensão dos efeitos fisiológicos e psicológicos.
- A interpretação dos resultados terá de ter em consideração que as concentrações de urina podem variar largamente com a ingestão de líquidos e outras variáveis biológicas.
- É possível que a presença de outras substâncias, que não as testadas no estudo de especificidade, possa interferir com o teste e dar origem a resultados falsos.

## 11 Características específicas do desempenho

As seguintes características de desempenho foram determinadas para o analisador automático de química clínica Beckman Coulter AU680<sup>®</sup>, utilizando o ensaio de pregabalina II ARK.

### Precisão

Suplementou-se urina humana sem fármaco, de resultado negativo, com pregabalina (0,0 a 1000,0 ng/ml). Cada nível foi ensaiado em quadruplicado, duas vezes por dia, durante 20 dias (N = 160), tanto no modo qualitativo como no modo semiquantitativo. Os resultados encontram-se resumidos nas tabelas abaixo.

#### *Precisão qualitativa*

Urina humana (ng/ml)	% do limiar	N.º de determinações	Resultados de precisão qualitativa
0,0	-100	160	160 negativos
125,0	-75	160	160 negativos
250,0	-50	160	160 negativos
375,0	-25	160	160 negativos
500,0	Limiar	160	18 negativos/ 142 positivos
625,0	+25	160	160 positivos
750,0	+50	160	160 positivos
875,0	+75	160	160 positivos
1000,0	+100	160	160 positivos

#### *Precisão semiquantitativa*

Urina humana (ng/ml)	% do limiar relativo	N.º de resultados	Média (ng/ml)	Resultados de precisão semiquantitativa
0,0	-100	160	2,6	160 negativos
125,0	-75	160	133,6	160 negativos
250,0	-50	160	263,3	160 negativos
375,0	-25	160	392,3	160 negativos
500,0	Limiar	160	525,3	19 negativos/ 141 positivos
625,0	+25	160	645,8	160 positivos
750,0	+50	160	786,6	160 positivos
875,0	+75	160	882,6	160 positivos
1000,0	+100	160	1048,3	160 positivos

### Recuperação analítica

Avaliou-se a recuperação ao longo do intervalo de ensaio, utilizando o modo semiquantitativo. Supplementou-se urina humana negativa, isenta de fármaco, com 2400,0 ng/ml de pregabalina e fizeram-se diluições proporcionais com urina humana isenta de fármaco. As concentrações de pregabalina variaram entre os 50,0 a 2000,0 ng/ml. Em cada nível, calculou-se a recuperação percentual com base na concentração média (N = 6) em comparação com a concentração esperada. Os resultados encontram-se resumidos na tabela abaixo.

Concentração teórica (ng/ml)	Concentração média (ng/ml)	Recuperação (%)
50,0	56,6	113,2
100,0	110,1	110,1
200,0	195,0	97,5
300,0	313,1	104,4
400,0	412,3	103,1
600,0	628,5	104,8
800,0	845,9	105,7
1000,0	1054,3	105,4
1200,0	1274,3	106,2
1600,0	1665,2	104,1
2000,0	2127,7	106,4

### Especificidade analítica

#### *Gabapentina e aminoácidos*

O ensaio de pregabalina II ARK detecta a pregabalina na urina humana. A pregabalina é submetida a um metabolismo negligenciável em seres humanos.<sup>13</sup>

Todos os compostos testados foram adicionados a urina humana negativa, isenta de fármaco, e testados com o ensaio de pregabalina II ARK nos modos qualitativo e semiquantitativo.

A tabela seguinte enumera a gabapentina e os L-aminoácidos que produziram um resultado negativo na concentração testada e que não produziram uma resposta equivalente ao limiar de 500 ng/ml. Se uma amostra contiver mais do que um composto detectado pelo ensaio, as concentrações mais baixas do que as indicadas nesta tabela podem combinar-se para produzir uma taxa maior ou igual ao calibrador limiar. Os dados apresentados são representativos do desempenho típico deste ensaio.

Composto	Concentração testada (ng/ml)	Resultado no modo semiquantitativo (positivo/negativo)	Resultado no modo qualitativo (positivo/negativo)
Gabapentina	5 000 000	Negativo	Negativo
L-alanina	200 000	Negativo	Negativo
L-arginina	200 000	Negativo	Negativo
L-asparagina	200 000	Negativo	Negativo
Ácido L-aspártico	200 000	Negativo	Negativo
L-cisteína	200 000	Negativo	Negativo



Composto	Concentração testada (ng/ml)	Resultado no modo semiquantitativo (positivo/negativo)	Resultado no modo qualitativo (positivo/negativo)
Ácido L-glutâmico	200 000	Negativo	Negativo
L-glutamina	200 000	Negativo	Negativo
L-glicina	200 000	Negativo	Negativo
L-histidina	200 000	Negativo	Negativo
L-isoleucina	200 000	Negativo	Negativo
L-leucina	200 000	Negativo	Negativo
L-lisina	200 000	Negativo	Negativo
L-metionina	200 000	Negativo	Negativo
L-fenilalanina	200 000	Negativo	Negativo
L-prolina	200 000	Negativo	Negativo
L-serina	200 000	Negativo	Negativo
L-treonina	200 000	Negativo	Negativo
L-triptofano	200 000	Negativo	Negativo
L-tirosina	200 000	Negativo	Negativo
L-valina	200 000	Negativo	Negativo

### Compostos estruturalmente não relacionados

Os seguintes compostos estruturalmente não relacionados foram adicionados a urina humana negativa, isenta de fármaco, e testados com o ensaio de pregabalina II ARK. Os resultados foram avaliados qualitativa e semiquantitativamente. Os compostos nas concentrações indicadas abaixo deram resultado negativo quando testados com o ensaio de pregabalina II ARK.

Composto	Concentração testada (ng/ml)
Ácido acetilsalicílico	500 000
6-Acetil morfina	100 000
Amitriptilina	100 000
Amoxicilina	100 000
Anfetamina	200 000
Benzoilecgonina	100 000
Cafeína	500 000
Carbamazepina	100 000
Clorpromazina	100 000
Cimetidina	100 000
Clomipramina	100 000
Codeína	100 000
Desipramina	100 000
Dextrometorfano	200 000
Di-hidrocodeína	100 000
Doxepina	200 000
1R,2S(-) Efedrina	100 000
1S,2R (+) Efedrina	100 000
Fentanilo	100 000
Fluoxetina	100 000
Flufenazina	100 000
Heroína	100 000
Hidrocodona	100 000

Composto	Concentração testada (ng/ml)
Hidromorfona	100 000
Imipramina	100 000
Levorfanol	50 000

### Interferência – substâncias endógenas

Adicionaram-se concentrações elevadas das seguintes substâncias endógenas a urina proposadamente adicionada com pregabalina ( $\pm 50\%$  da concentração limiar). Os resultados foram avaliados qualitativa e semiquantitativamente. Não se observou interferência quando testadas com o ensaio de pregabalina II ARK.

Composto	Concentração testada	250 ng/ml (-50% do limiar)	750 ng/ml (+50% do limiar)
Acetona	1000 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido ascórbico	1500 mg/dl	Negativo	Positivo
Bilirrubina – não conjugada	2 mg/dl	Negativo	Positivo
Bilirrubina – conjugada	2 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido bórico	1% p/v	Negativo	Positivo
Creatinina	500 mg/dl	Negativo	Positivo
Etanol	1000 mg/dl	Negativo	Positivo
Galactose	10 mg/dl	Negativo	Positivo
Glicose	2000 mg/dl	Negativo	Positivo
Hemoglobina	300 mg/dl	Negativo	Positivo
Albumina humana	500 mg/dl	Negativo	Positivo
Gamaglobulina humana	500 mg/dl	Negativo	Positivo
Ácido oxálico	100 mg/dl	Negativo	Positivo
Riboflavina	7,5 mg/dl	Negativo	Positivo
Cloreto de sódio	6000 mg/dl	Negativo	Positivo
Ureia	6000 mg/dl	Negativo	Positivo

### Interferência – gravidade específica e pH

Testaram-se amostras de urina com valores de gravidade específica entre 1,002 a 1,030 e com valores de pH entre 3,0 a 11,0 na presença dos dois níveis de pregabalina a  $\pm 50\%$  da concentração limiar. Os resultados foram avaliados qualitativa e semiquantitativamente. Não se observou interferência quando testadas com o ensaio de pregabalina II ARK.

### Comparação dos métodos

Analisou-se com o ensaio de pregabalina II ARK, nos modos qualitativo e semiquantitativo, um total de cento e treze (113) amostras clínicas de urina humana inalteradas, não identificáveis individualmente, quanto à pregabalina, e os resultados foram comparados com os de LC-MS/MS. Os resultados encontram-se resumidos na tabela abaixo.

Ensaio de pregabalina II Ark (limiar de 500 ng/ml)	LC-MS/MS	
	(+)	(-)
(+)	67	0
(-)	0	66

## 12 Bibliografia

1. Hawks R.L. 1986. Analytical methodology. In Hawks RL, Chiang CN, eds. Urine testing for drugs of abuse. NIDA Research Monograph. **73**:30-41.
2. European Medicines Agency. Lyrica—summary of product characteristics. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000546/WC500046602.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf). Consultado a 2 de Junho de 2012.
3. U.S. Food and Drug Administration. Label approved on August 24, 2011, for Lyrica. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022488-s004-0211446s025lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022488-s004-0211446s025lbl.pdf). Consultado a 2 de Junho de 2012.
4. Bockbrader H.N., et al. 2010. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. Clin Pharmacokinet. **49**:661–669.
5. Drug Enforcement Administration, Department of Justice. 2005. Schedules of controlled substances: Placement of pregabalin into schedule V. Final rule. Fed Regist. **70**:43633–43635.
6. Grosshans M., et al. 2013. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. Eur J Clin Pharmacol. **69**:2021-2025.
7. Schifano F. 2014. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: Cause for concern? In: CNS Drugs, Springer International Publishing, Switzerland.
8. Baird C., et al. 2014. Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: A survey among substance misusers. European Addiction Research **20**:115-118.
9. European Medicines Agency (EMA). Lyrica. Procedural steps taken after authorisation. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000546/WC500046604.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000546/WC500046604.pdf). Consultado a 21 de Fevereiro de 2019.

10. Cao, Z. et al. 2015. Simultaneous Quantitation of 78 Drugs and Metabolites in Urine with a Dilute-And-Shoot LC–MS-MS Assay. *Journal of Analytical Toxicology* **39**:335-346.
11. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. *Federal Register* / Vol. 69, No. 71 / Tuesday, April 13, 2004 (Effective Date: November 1, 2004) / Notices.
12. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. *Federal Register* / Vol. 82, No. 13 / Monday, January 23, 2017 (Effective Date: October 1, 2017) / Notices.
13. Ben-Menachem E. 2004. Pregabalin Pharmacology and Its Relevance to Clinical Practice. *Epilepsia* **45**(Suppl. 6):13-18.

### 13 Marcas comerciais

**ARK<sup>TM</sup>** 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 EUA

Impresso nos EUA  
Revisto em Fevereiro de 2019  
1600-0909-00PT Rev 01