

REF	CONTENT	Analizzatori su cui il cobas c pack può essere impiegato
04491041 190	ONLINE TDM Valproic Acid (100 test)	N. d'ident. 07 6913 4 Roche/Hitachi cobas c 311, cobas c 501/502
05108438 190	ONLINE TDM Valproic Acid (200 test)	N. d'ident. 07 6913 4
03375790 190	Calibratori Preciset TDM I CAL A-F (1 x 5 mL) Diluyente (1 x 10 mL)	Codici 691-696
04521536 190	TDM Control Set Livello I (2 x 5 mL) Livello II (2 x 5 mL) Livello III (2 x 5 mL)	Codice 310 Codice 311 Codice 312

Italiano

Informazioni relative al sistema

Per gli analizzatori **cobas c** 311/501:

VALP2: ACN 207

Per l'analizzatore **cobas c** 502:

VALP2: ACN 8207

Finalità d'uso

Test *in vitro* per la determinazione quantitativa dell'acido valproico nel siero e nel plasma, impiegando sistemi Roche/Hitachi **cobas c**.

Sommario

L'acido valproico (VPA; acido 2-propilpentanoico; Depakene), farmaco anticonvulsivo piuttosto recente, viene usato soprattutto nel trattamento di attacchi generalizzati primari e secondari, risultando, comunque, efficace anche nelle crisi di assenza.^{1,2,3,4,5} Esso si rivela particolarmente efficace in caso di miocloni⁶ e costituisce il farmaco di scelta nell'epilessia fotosensibile.² Sebbene l'acido valproico venga usato congiuntamente con altri farmaci antiepilettici, studi recenti hanno dimostrato i benefici derivanti da una monoterapia a base di VPA.^{7,8} Risulta inoltre sempre più evidente l'utilità dell'acido valproico nel trattamento dei disturbi affettivi, in particolare dei disturbi bipolari resistenti al litio.^{9,10}

A concentrazioni terapeutiche, più del 90 % dell'acido valproico in circolazione è legato alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina.¹¹ Il legame si satura facilmente, e, a concentrazioni di VPA elevate, si riscontra un aumento della frazione libera.¹² Altre sostanze, quali l'acido salicilico¹³ e gli acidi grassi liberi, possono competere per i siti di legame dell'acido valproico all'albumina.¹⁴ La concentrazione di acido valproico nel liquido cerebrospinale è correlata alle concentrazioni sia totale che non legata del farmaco nel plasma.¹⁵

La conversione dell'acido valproico in una miscela complessa di metaboliti avviene mediante β -ossidazione, ω -ossidazione e coniugazione.^{16,17} Alcuni metaboliti mostrano attività anticonvulsiva significativa,^{16,17,18} mentre altri sono responsabili di alcuni effetti collaterali tossici del farmaco.¹⁹

Di tutti gli agenti antiepilettici comunemente usati, l'acido valproico è quello che presenta il minor numero di effetti indesiderati.^{20,21} Gli effetti collaterali più comuni sono costituiti da disturbi gastrointestinali, quali nausea e vomito. Sono stati osservati alcuni casi di tremore, coma o stupore, spesso correlati alla somministrazione contemporanea di altri farmaci antiepilettici. I casi rari di insufficienza epatica, quadro clinico simile alla sindrome di Reye, pancreatite e trombocitopenia sono considerati reazioni individuali e non correlate ai livelli del farmaco.²⁰ La farmacocinetica dell'acido valproico è molto variabile. Essa dipende sia dalla modalità di dosaggio e di somministrazione che dalle variazioni individuali nel volume di distribuzione, metabolizzazione e clearance.^{13,14} Inoltre, la somministrazione contemporanea di altri farmaci antiepilettici può influire in modo significativo sul metabolismo dell'acido valproico.²² Pertanto, il monitoraggio delle concentrazioni di acido valproico nel corso della terapia si rivela essenziale ai fini di fornire al medico un indicatore per un eventuale adeguamento della dose.

Principio del test

Il test si basa su una tecnica di analisi immunoenzimatica in fase omogenea, impiegata per la determinazione quantitativa dell'acido valproico (libero e legato a proteine) nel siero o nel plasma umani. La determinazione è basata sulla competizione tra il farmaco nel campione e quello marcato con l'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) per i siti di legame dell'anticorpo. L'attività dell'enzima diminuisce in seguito al legame con

l'anticorpo, e ciò consente di misurare la concentrazione del farmaco nel campione in termini di attività enzimatica. L'enzima attivo converte in NADH la nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) ossidata, provocando una variazione dell'assorbanza che viene misurata per via spettrofotometrica. La G6PDH endogena del siero non interferisce in quanto il coenzima funziona soltanto con l'enzima batterico (*Leuconostoc mesenteroides*) impiegato nell'analisi.

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

- R1** Anticorpo (murino monoclonale) anti-acido valproico, G6P, NAD e sieroalbumina bovina in tampone
- R2** Acido valproico marcato con G6PDH batterico, e sieroalbumina bovina in tampone

R1 si trova nella posizione B e R2 nella posizione C.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Lo smaltimento di tutti i rifiuti deve avvenire secondo le direttive locali.

Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Per gli USA: attenzione: secondo la legge federale, la vendita di questo prodotto deve avvenire solo dietro richiesta di un medico.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:

5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-one e 2-metil-2H-isotiazol-3-one

EUH 208 Può provocare una reazione allergica.



Avvertenza

H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.

Prevenzione:

P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol.

P272 Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro.

P280 Indossare guanti protettivi.

Reazione:

P333 + P313 In caso di irritazione o eruzione della pelle, consultare un medico.

P362 + P364 Togliere tutti gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

Smaltimento rifiuti:

P501 Smaltire il prodotto/recipiente in un impianto di smaltimento rifiuti approvato.

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Contatto telefonico: per tutti i paesi: +49-621-7590;
per gli USA: 1-800-428-2336

Utilizzo dei reattivi

Pronti all'uso.

Mescolare i reagenti capovolgendoli leggermente numerose volte prima di collocarli sull'analizzatore.

Conservazione e stabilità

Stabilità a 2-8 °C: Vedere la data di scadenza indicata sull'etichetta del contenitore portareagenti **cobas c pack**.

In uso e refrigerato a bordo dell'analizzatore: 12 settimane

Non congelare.

Prelievo e preparazione dei campioni

Per il prelievo e la preparazione dei campioni impiegare solo provette o contenitori di raccolta adatti.

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero: prelevare il siero impiegando provette standard da prelievo.

Plasma: plasma con sodio eparina o litio eparina, K₂-EDTA o K₃-EDTA.

Stabilità:²³ 2 giorni, nella provetta chiusa, a 20-25 °C
7 giorni, nella provetta chiusa, a 4-8 °C
3 mesi, nella provetta chiusa, a -20 °C

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette.

I campioni contenenti precipitati devono essere centrifugati prima dell'esecuzione del test.

Per informazioni dettagliate relative alle possibili interferenze dai campioni, consultare la sezione "Limiti del metodo – interferenze".

Le indicazioni relative alla stabilità dei campioni sono state stabilite in base ai dati ottenuti in studi eseguiti dal produttore o in base alla letteratura di riferimento e solo per le temperature / gli intervalli di tempo riportati nella metodica. È responsabilità del laboratorio individuale utilizzare tutti i riferimenti disponibili e/o i propri studi effettuati per determinare i criteri specifici relativi alla stabilità validi per il proprio laboratorio.

Evitare la formazione di schiuma. Evitare di congelare e scongelare ripetutamente i campioni.

I campioni scongelati devono essere agitati per inversione diverse volte prima dell'analisi.

Il prelievo dei campioni per la determinazione dell'acido valproico deve avvenire appena prima della somministrazione della dose successiva, preferibilmente a digiuno. Un monitoraggio più frequente può essere necessario in caso l'acido valproico venga somministrato in presenza o durante la sospensione di altri farmaci antiepilettici.²

Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

Materiali necessari (ma non forniti)

Vedere la sezione "Informazioni per ordini".

Normale attrezzatura da laboratorio

Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni

specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

Roche non risponde delle performance delle applicazioni che non sono state validate dalla stessa Roche – tali performance devono quindi essere definite dall'utilizzatore.

Applicazione per il siero ed il plasma

Per queste applicazioni deselezionare la funzione "Rerun automatico" in Utilità, Metodiche, pagina Range.

Definizione del test per l'analizzatore cobas c 311

Tipo di misura	Cinetica		
Tempo di reazione / punti di misura	10 / 10-15		
Lunghezze d'onda (sec./princ.)	415/340 nm		
Andamento della reazione	Crescente		
Unità di misura	µg/mL		
Volumi dei reagenti		Diluyente (H ₂ O)	
R1	88 µL	–	
R2	43 µL	–	
Volumi dei campioni	Campione	Diluizione del campione	
		Campione	Diluyente (NaCl)
Normale	2.0 µL	–	–
Ridotto (Diluito)	2.0 µL	–	–
Concentrato	2.0 µL	–	–

Definizione del test per gli analizzatori cobas c 501/502

Tipo di misura	Cinetica		
Tempo di reazione / punti di misura	10 / 16-22		
Lunghezze d'onda (sec./princ.)	415/340 nm		
Andamento della reazione	Crescente		
Unità di misura	µg/mL		
Volumi dei reagenti		Diluyente (H ₂ O)	
R1	88 µL	–	
R2	43 µL	–	
Volumi dei campioni	Campione	Diluizione del campione	
		Campione	Diluyente (NaCl)
Normale	2.0 µL	–	–
Ridotto (Diluito)	2.0 µL	–	–
Concentrato	2.0 µL	–	–

Calibrazione

Calibratori	S1-6: calibratori Preciset TDM I
Tipo di calibrazione	RCM
Frequenza di calibrazione	Calibrazione a 6 punti • a cambio di lotto del reattivo • ogni 2 settimane • se richiesto dai procedimenti del controllo di qualità

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro standard di riferimento USP.²⁴ I calibratori vengono preparati in modo da contenere quantità definite di acido valproico in siero umano normale.

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare i materiali di controllo indicati nella sezione "Informazioni per ordini".

In aggiunta, è possibile utilizzare altro materiale di controllo appropriato.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Calcolo

I sistemi Roche/Hitachi **cobas c** effettuano il calcolo automatico della concentrazione dell'analita di ciascun campione.

Fattore di conversione:²⁵ $\mu\text{g/mL} \times 6.93 = \mu\text{mol/L}$

Limiti del metodo – interferenze

Valutazione: recupero entro $\pm 10\%$ del valore iniziale a livelli di acido valproico di ca. 50 e 100 $\mu\text{g/mL}$ (346.5 e 693 $\mu\text{mol/L}$).

Siero/plasma

Ittero:²⁶ nessuna interferenza significativa fino ad un indice I di 30 per la bilirubina coniugata e non coniugata (concentrazione di bilirubina coniugata e non coniugata: ca. 30 mg/dL oppure 513 $\mu\text{mol/L}$).

Emolisi:²⁶ nessuna interferenza significativa fino ad un indice H di 500 (concentrazione di emoglobina: ca. 500 mg/dL oppure 310 $\mu\text{mol/L}$).

Lipemia (Intralipid):²⁶ nessuna interferenza significativa fino ad un indice L di 500. Non esiste una buona correlazione tra l'indice L (corrisponde alla torbidità) e la concentrazione di trigliceridi.

Valutazione: recupero entro $\pm 10\%$ del valore iniziale ad un livello di acido valproico di ca. 50 $\mu\text{g/mL}$ (346.5 $\mu\text{mol/L}$).

Trigliceridi: nessuna interferenza significativa da trigliceridi fino ad una concentrazione di 1000 mg/dL (11.3 mmol/L).

Fattori reumatoidi: nessuna interferenza significativa da fattori reumatoidi fino ad una concentrazione di 100 IU/mL.

Proteine totali: nessuna interferenza significativa da proteine totali alle concentrazioni di 2-12 g/dL .

In casi molto rari, la gammopatia, particolarmente di tipo IgM (macroglobulinemia di Waldenström), può causare risultati inaffidabili.²⁷

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

AZIONI RICHIESTE

Programmazione extra lavaggi: è assolutamente necessario effettuare specifiche fasi di lavaggio se certe combinazioni di test vengono eseguite insieme sui sistemi Roche/Hitachi **cobas c**. La versione più recente dell'elenco dei possibili carry-over si trova allegata alle metodiche NaOHD - SMS - SmpCln1+2 - SCCS. Per ulteriori istruzioni, consultare il manuale d'uso.

Analizzatore **cobas c 502**: tutte le programmazioni di extra lavaggi richieste per evitare possibili carry-over sono disponibili tramite **cobas link**; in determinati casi è comunque necessario effettuare inserimenti manuali.

È necessario implementare la procedura di extralavaggio (qualora richiesta) prima di riportare i risultati di questo test.

Limiti ed intervalli**Intervallo di misura**

2.8-150 $\mu\text{g/mL}$ (19.4-1040 $\mu\text{mol/L}$)

Diluire manualmente 1 + 1 i campioni al di sopra dell'intervallo di misura con il diluente Preciset TDM I (0 $\mu\text{g/mL}$), e ripetere la determinazione. Moltiplicare il risultato per 2 per ottenere il valore del campione.

Limiti inferiori di misura**Limite di sensibilità inferiore del test**

2.8 $\mu\text{g/mL}$ (19.4 $\mu\text{mol/L}$)

Il limite di sensibilità inferiore rappresenta la minima concentrazione misurabile dell'analita che può essere distinta dallo zero. Viene calcolato come il valore che si trova 2 deviazioni standard al di sopra di quello del calibratore allo 0 $\mu\text{g/mL}$ (standard 1 + 2 DS, ripetibilità, n = 21).

Valori di riferimento

Ricercatore	Terapeutici		Tossici	
	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{mol/L}$
Schobben et al. ²⁸	50-100	346.5-693.0	—	—
Cloyd e Leppik ²⁹	50-100	346.5-693.0	>100	>693.0
Klotz e Schweizer ³⁰	40-90	277.2-623.7	—	—
Turnbull et al. ³¹	50-100	346.5-693.0	>100	>693.0

Una serie di fattori rendono difficile l'interpretazione dei livelli di acido valproico,³ fra i quali l'intervallo di tempo intercorrente tra la somministrazione del farmaco ed il prelievo del sangue, il tipo di attacchi trattati, la concentrazione di albumina e fattori che influiscono sul legame dell'acido valproico all'albumina nonché la presenza di altri farmaci antiepilettici e di metaboliti farmacologicamente attivi dell'acido valproico.

Sono stati riportati casi di sovrapposizione dei valori tossici e non tossici.^{29,31} Perciò, gli intervalli sono intesi solamente come guida d'interpretazione congiuntamente con altri sintomi clinici, e non vanno utilizzati come unico indicatore della regolazione del dosaggio.

Ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La precisione è stata determinata usando campioni umani e controlli, eseguiti in base ad un protocollo (EP5-T2) dell'NCCLS modificato (ripetibilità: n = 63, precisione intermedia: n = 63). Su un analizzatore Roche/Hitachi **cobas c 501**, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Siero/plasma

Ripetibilità	Media		DS		CV
	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{mol/L}$	%
Controllo 1	37.9	262.6	1.1	7.8	3.0
Controllo 2	80.5	557.9	1.7	11.8	2.1
Controllo 3	117.4	813.6	3.0	20.9	2.6
SU 1	51.6	357.6	1.2	8.0	2.2
SU 2	101.5	703.4	2.5	17.0	2.4

Precisione intermedia	Media		DS		CV
	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{mol/L}$	%
Controllo 1	37.9	262.6	1.7	11.5	4.4
Controllo 2	80.5	557.9	2.6	18.2	3.3
Controllo 3	117.4	813.6	4.9	34.1	4.2
SU 1	51.6	357.6	1.7	12.0	3.4
SU 2	101.5	703.4	4.0	27.7	3.9

Confronto tra metodi**Siero/plasma**

I valori di acido valproico ottenuti per campioni di siero e di plasma umani su un analizzatore Roche/Hitachi **cobas c 501** (y) sono stati confrontati con quelli determinati con il reagente corrispondente su un analizzatore Roche/Hitachi 917 (x) e su un analizzatore COBAS INTEGRA 800 (x).

Analizzatore Roche/Hitachi 917	Dimensione (n) del camp. = 65
Passing/Bablok ³²	Regressione lineare
$y = 1.020x + 0.859 \mu\text{g/mL}$	$y = 1.019x + 0.638 \mu\text{g/mL}$
$r = 0.925$	$r = 0.989$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese fra 12.9 e 122.6 $\mu\text{g/mL}$ (fra 89.4 e 849.6 $\mu\text{mol/L}$).

Valproic Acid

Analizz. COBAS INTEGRA 800

Passing/Bablok³² $y = 1.012x - 0.031 \mu\text{g/mL}$ $r = 0.941$ Le concentrazioni dei campioni erano comprese fra 13.5 e 120.1 $\mu\text{g/mL}$ (fra 93.6 e 832.3 $\mu\text{mol/L}$).**Specificità analitica**

I seguenti composti sono stati testati per reazioni crociate:

Composto	Concentraz. testata ($\mu\text{g/mL}$)	Reattività crociata (%)
Acido 2-propil-glutarico	400	1.6
Carbamazepina	1000	NR
Clonazepam	100	NR
Diazepam	100	NR
Etosussimide	1000	NR
Fenobarbitale	750	NR
Fenitoina	1000	NR
Primidone	1000	NR
Acido 2-n-propil-3-idrossipentanoico (acido <i>Rac-eritreo</i> -3-idrossi valproico)	100	NR
Acido 2-n-propil-3-idrossipentanoico (acido <i>Rac-treo</i> -3-idrossi valproico)	100	4.1
Acido 2-n-propil-4-idrossipentanoico	100	4.5
Acido 2-n-propil-5-idrossipentanoico	50	NR
Acido 2-propil-2-pentenoico	20	NR
Acido 2-propil-4-pentenoico	10	35.5
Acido 2-n-propil-3-oxopentanoico	100	NR
Acido 2-propil-succinico	500	NR

La reattività crociata è stata indicata come "non rilevabile" (NR) se il valore ottenuto era inferiore alla sensibilità del test.

Tra 16 farmaci testati non si è osservata alcuna interferenza significativa nel test:

Acetaminofene	Doxiciclina (tetraciclina)
Acetilcisteina	Ibuprofene
Acido acetilsalicilico	Levodopa
Ampicillina sodica	Metildopa + 1.5 H ₂ O
Acido ascorbico	Metronidazolo
Ca-dobesilato	Fenilbutazone
Cefoxitina	Rifampicina
Ciclosporina	Teofillina

Letteratura

- Chadwick D. Comparison of monotherapy with valproate and other antiepileptic drugs in the treatment of seizure disorders. *Am J Med* 1988;84(suppl 1A):3-6.
- Wallace SJ. Use of ethosuximide and valproate in the treatment of epilepsy. *Neurol Clin* 1986;4:601-616.
- Rimmer EM, Richens A. An update on sodium valproate. *Pharmacotherapy* 1985;5:171-184.
- Gram L, Bentsen KD. Valproate: an updated review. *Acta Neurol Scand* 1985;72:129-139.
- Clancy RR. New anticonvulsants in pediatrics: Carbamazepine and valproate. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:133-209.
- Dreifuss FE. Juvenile myoclonic epilepsy: characteristics of a primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(4):1-7.
- Wilder BJ, Rangel RJ. Review of valproate monotherapy in the treatment of generalized tonic-clonic seizures. *Am J Med* 1988;84(suppl 1A):7-13.
- Chadwick DW. Valproate monotherapy in the management of generalized and partial seizures. *Epilepsia* 1987;28(suppl 2):12-17.
- Post RM. Emerging perspectives on valproate in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1989;50(suppl):3-9.
- McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI. Valproate in psychiatric disorders: Literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychiatry* 1989;50(suppl):23-29.
- Gugler R, Mueller G. Plasma protein binding of valproic acid in healthy subjects and in patients with renal disease. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:441-446.
- Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:67-83.
- Miners JO. Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:327-344.
- Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:367-389.
- Löscher W, Nau H, Siemes H. Penetration of valproate and its active metabolites into cerebrospinal fluid of children with epilepsy. *Epilepsia* 1988;29:311-316.
- Nau H, Löscher W. Valproic acid and metabolites: Pharmacological and toxicological studies. *Epilepsia* 1984;25(suppl 1):14-22.
- Löscher W. Anticonvulsant activity of metabolites of valproic acid. *Arch Int Pharmacodyn* 1981;249:158-163.
- Löscher W, Hönack D, Nolting B, et al. Trans-2-en- valproate: reevaluation of its anticonvulsant efficacy in standardized seizure models in mice, rats and dogs. *Epilepsy Res* 1991;9:195-210.
- Kesterson JW, Granneman GR, Machinist JM. The hepatotoxicity of valproic acid and its metabolites in rats. I. Toxicologic, biochemical and histopathologic studies. *Hepatology* 1984;4:1143-1152.
- Dreifuss FE, Langer DH. Side effects of valproate. *Am J Med* 1988;84(Suppl 1A):34-41.
- Schmidt D. Adverse effects of valproate. *Epilepsia* 1984;25(suppl 1):44-49.
- Bourgeois BFD. Pharmacologic interactions between valproate and other drugs. *Am J Med* 1988;84(suppl 1A):29-33.
- Guder W, Fonseca-Wollheim W, Heil O, et al. Maximum permissible transport and storage times for analysis of blood (serum, plasma), urine and cerebrospinal fluid. *DG Klinische Chemische Mitteilungen* 1995;26:205-224.
- USP 39-NF (U.S. Pharmacopeia National Formulary) 2016:6318-6319.
- Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995;884.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- Schobben F, van der Kleijn E, Gabreëls FJM. Pharmacokinetics of di-N-propylacetate in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:97-105.
- Cloyd JC, Leppik IE. Valproic acid: therapeutic use and serum concentration monitoring. "In: Taylor WJ, Finn AL, eds. *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*. New York, NY: Gross, Townsend, Frank, Inc 1981:87-108.
- Klotz U, Schweizer C. Valproic acid in childhood epilepsy: Anticonvulsive efficacy in relation to its plasma levels. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1981;18:461-465.

VALP2

Valproic Acid



- 31 Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman E, et al. Plasma concentrations of sodium valproate: Their clinical value. Ann Neurol 1983;14:38-42.
- 32 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. 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 1988 Nov;26(11):783-790.

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere <https://usdiagnostics.roche.com>):

	Contenuto della confezione
	Volume dopo ricostituzione o mescolamento
	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.

© 2018, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



Distribuzione negli USA:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN

Assistenza tecnica alla clientela negli USA: 1-800-428-2336