


## ARK<sup>TM</sup> Oxcarbazepine Metabolite Assay










Leggere attentamente questo foglietto illustrativo di ARK Diagnostics, Inc. prima di effettuare il dosaggio ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay ed attenersi scrupolosamente alle istruzioni ivi riportate. L'affidabilità dei risultati analitici è garantita soltanto se le istruzioni del foglietto illustrativo vengono seguite attentamente.

### Servizio Clienti

 **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

   
 Emergo Europe  
 Prinsessegracht 20  
 2514 AP The Hague  
 The Netherlands

### Legenda dei simboli utilizzati

	Codice del lotto	 YYYY-MM-DD	Utilizzare entro/Data di scadenza
	Numero di catalogo		Fabbricante
	Mandatario		Marchio CE
	Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i>		Limiti di temperatura
	Consultare le istruzioni per l'uso	 	Reagente 1/Reagente 2
<b>Rx Only</b>	Uso consentito esclusivamente su prescrizione		

## 1 Denominazione

**ARK<sup>TM</sup> Oxcarbazepine Metabolite Assay**

## 2 Finalità d'uso

ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay è un immunodosaggio enzimatico omogeneo previsto per la determinazione quantitativa del metabolita di oxcarbazepina in campioni di siero umano con analizzatori di chimica clinica automatizzati. I risultati ottenuti vengono utilizzati per il monitoraggio dei livelli del metabolita di oxcarbazepina per contribuire a garantire l'adeguatezza della terapia.

Attenzione: conformemente alla normativa federale statunitense, la vendita del presente dispositivo è riservata esclusivamente ai medici o su prescrizione medica.

## 3 Riassunto e spiegazione del test

L'oxcarbazepina [10, 11-diidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carbossamide] e l'eslicarbazepina acetato [(S)-10-acetossi-10,11-diidro-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carbossamide] sono profarmaci metabolizzati a metabolita attivo (10,11-diidro-10-idrossi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carbossamide). Il metabolita di oxcarbazepina viene spesso chiamato 10-monoidrossi derivato (MHD) o definito come licarbazepina. L'oxcarbazepina (*Trileptal*, Novartis)<sup>1</sup> viene metabolizzata in due enantiomeri (S)-MHD e (R)-MHD con un rapporto metabolita rispettivamente di circa 4:1<sup>2</sup>.

L'eslicarbazepina acetato (*Aptiom*, Sunovion Pharmaceuticals)<sup>3</sup> viene prescritto come terapia adiuvante per le crisi a esordio parziale associate all'epilessia negli adulti. Il metabolismo di eslicarbazepina acetato a (S)-MHD è talmente favorito che il rapporto tra il metabolita (S)-MHD e (R)-MHD è di circa 19:1.

## 4 Principi del metodo

ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay è un immunodosaggio enzimatico omogeneo basato sul principio di competizione tra il farmaco presente nel campione e il metabolita di oxcarbazepina marcato con l'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) per il legame con il reagente anticorpo. Quando quest'ultimo si lega all'anticorpo, l'attività enzimatica diminuisce. In presenza del farmaco nel campione, l'attività enzimatica aumenta ed è direttamente proporzionale alla concentrazione del farmaco. L'enzima

attivo converte il coenzima nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) in NADH, misurato spettrofotometricamente come velocità di cambiamento dell'assorbanza. La G6PDH nel siero endogeno non interferisce con i risultati poiché il coenzima NAD agisce unicamente con l'enzima batterico usato nel dosaggio.

## 5 Reagenti

REF	Descrizione del prodotto	Quantità/Volume
5032-0001-00	<b>ARK™ Oxcarbazepine Metabolite Assay</b> <b>Reagente R1 – Anticorpo/Substrato</b> Anticorpi policlonali di coniglio anti-metabolita di oxcarbazepina, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 28 mL
	<b>Reagente R2 – Enzima</b> Metabolita di oxcarbazepina marcato con G6PDH batterica, tampone, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 14 mL

### Manipolazione e conservazione dei reagenti

I reagenti ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay vengono forniti in stato liquido, pronti per l'uso e possono essere utilizzati immediatamente dopo essere stati tolti dal frigorifero. Quando non vengono utilizzati, i reagenti devono essere conservati a 2-8°C, in posizione verticale e chiusi ermeticamente con il tappo. Se conservati secondo le istruzioni, i reagenti si mantengono stabili fino alla data di scadenza stampata sull'etichetta. Non congelare i reagenti. Evitare l'esposizione prolungata a temperature superiori a 32°C. **Se i reagenti non vengono conservati correttamente, le prestazioni del dosaggio possono risultare compromesse.**

I prodotti ARK Oxcarbazepine Metabolite contengono ≤0,09% di sodio azoturo. A titolo precauzionale, le tubazioni e la strumentazione interessate devono essere risciacquate adeguatamente con acqua, per ridurre il possibile accumulo di azidi metalliche esplosive. Non è richiesta alcuna precauzione particolare per la manipolazione degli altri componenti del dosaggio.

## 6 Avvertenze e precauzioni

- Per uso diagnostico *in vitro*. Uso consentito esclusivamente su prescrizione.

- I reagenti **R1** e **R2** sono forniti come kit combinato e non devono essere utilizzati in modo intercambiabile con i reagenti contrassegnati da numeri di lotto differenti.
- I reagenti contengono  $\leq 0,09\%$  di sodio azoturo.

## 7 Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi

- Va utilizzato un campione di siero. Un campione in condizioni di equilibrio dinamico, con livelli minimi (pre-dose) è in genere ritenuto il più idoneo per il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM). Annotare l'ora del prelievo di sangue dall'ultima dose.
- Il prelievo di sangue deve essere eseguito utilizzando provette dedicate compatibili per l'uso con il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM).
- Evitare la formazione di schiuma e ripetuti cicli di congelamento/scongelo per assicurare l'integrità del campione da quando viene prelevato fino a quando viene sottoposto al test.
- La fibrina, i globuli rossi ed altre sostanze particolose possono dare luogo a risultati errati. Assicurare un'adeguata centrifugazione.
- I campioni chiarificati possono essere conservati fino a una settimana a 2-8°C. Se il test verrà eseguito oltre questo intervallo di tempo, i campioni devono essere conservati congelati ( $\leq -20^\circ\text{C}$ ) fino a quattro settimane prima di essere sottoposti all'analisi. Ridurre al minimo i cicli di congelamento-scongelo.
- **Trattare tutti i campioni dei pazienti come potenzialmente infettivi.**

## 8 Procedura

### Materiali forniti

ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay – **REF** 5032-0001-00

### Materiali necessari – forniti a parte

ARK Oxcarbazepine Metabolite Calibrator – **REF** 5032-0002-00

Quality Controls – ARK Oxcarbazepine Metabolite Control – **REF** 5032-0003-00

### Strumenti

È possibile che i reagenti **R1** e **R2** debbano essere trasferiti in un contenitore del reagente specifico per l'analizzatore, prima dell'uso. Evitare la contaminazione crociata tra **R1** e **R2**.

### **Sequenza analitica**

Per l'esecuzione o la calibrazione del dosaggio fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

### **Calibrazione**

Eeguire la procedura di calibrazione completa (a 6 punti) utilizzando i calibratori ARK Oxcarbazepine Metabolite Calibrator A, B, C, D, E e F; analizzare i calibratori in duplicato. Verificare la curva di calibrazione con almeno due livelli dei controlli di qualità, conformemente al piano per l'assicurazione della qualità stabilito dal proprio laboratorio. CAL A è il bianco di calibrazione.

Ripetere la calibrazione ogni qualvolta venga utilizzato un nuovo lotto di reagenti o se indicato dai risultati del controllo di qualità (v. sezione Controllo di qualità sottostante). Sono necessari risultati accettabili del controllo di qualità per validare una nuova curva di calibrazione. Se viene utilizzato un nuovo kit di reagenti recanti lo stesso numero di lotto, validare il sistema analizzando i controlli.

Sulla base dei dati disponibili, una curva di calibrazione memorizzata è risultata valida fino a 15 giorni.

### **Controllo di qualità (CQ)**

Spetta ai laboratori stabilire le procedure CQ per il dosaggio ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay. Tutti i controlli di qualità e i test devono essere eseguiti in conformità alle disposizioni locali e/o nazionali o ai requisiti per l'accreditamento. Assicurarsi che i risultati del controllo di qualità soddisfino i criteri di accettazione prima di riportare i risultati dei pazienti.

Le buone pratiche di laboratorio prevedono l'analisi di almeno due livelli di controlli di qualità (punti decisionali medici basso ed elevato) ogniqualevolta vengono analizzati i campioni del paziente e quando viene eseguita la calibrazione. Esaminare i valori dei controlli per individuare eventuali tendenze o variazioni. Qualora vengano rilevate tendenze o scostamenti, o se il recupero del controllo non rientra nel range specificato, controllare tutti i parametri operativi conformemente alle procedure di qualità del laboratorio clinico. Contattare il Servizio Clienti per assistenza.

### **Protocollo di diluizione manuale**

Per ottenere una stima dei livelli di farmaco nei campioni contenenti concentrazioni oltre il limite superiore di quantificazione, diluire manualmente i campioni con il calibratore zero (CAL A) per ottenere una concentrazione entro il range di misurazione. Moltiplicare il risultato ottenuto dal dosaggio per il fattore di diluizione.

$$\text{Fattore di diluizione manuale} = \frac{\text{Volume di campione} + \text{Volume di CAL A}}{\text{Volume di campione}}$$

## 9 Risultati

Riportare i risultati espressi nelle unità  $\mu\text{g/mL}$  o  $\mu\text{mol/L}$ . Per convertire i risultati di metabolita di oxcarbazepina da  $\mu\text{g/mL}$  a  $\mu\text{mol/L}$ , moltiplicare  $\mu\text{g/mL}$  per 3,933. Il valore del metabolita di oxcarbazepina ottenuto con questo dosaggio deve essere utilizzato congiuntamente ad altre informazioni cliniche. Per eventuali codici di errore dei risultati fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

È stato osservato un ampio range di concentrazioni di MHD nel siero (3-35  $\mu\text{g/mL}$ ) nella maggior parte dei pazienti trattati con dosi terapeutiche di oxcarbazepina<sup>7,8</sup>. Il range di riferimento indicato per le concentrazioni di farmaco rappresenta unicamente il limite inferiore al di sotto del quale è piuttosto improbabile che si osservi una risposta alla terapia e il limite superiore al di sopra del quale è probabile che si sviluppi tossicità nelle popolazioni di pazienti specifiche studiate. Consultare la sezione "**Valori previsti**".

## 10 Limiti della procedura

Questo dosaggio è previsto per l'uso con siero; fare riferimento alla sezione "**Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi**". È generalmente buona norma utilizzare sempre lo stesso metodo (e la stessa matrice) per il singolo paziente a causa della possibile variabilità da metodo a metodo. Consultare la sezione "**Valori previsti**" sottostante.

Il siero di pazienti trattati con eslicarbazepina acetato non è stato analizzato. Un range di rapporti per gli enantiomeri (S)-MHD e (R)-MHD è stato studiato per il dosaggio ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay. Il siero di singoli pazienti trattati con oxcarbazepina può contenere un rapporto metabolita S:R di 4:1, mentre il siero di pazienti trattati con eslicarbazepina acetato può presentare un rapporto metabolita S:R di 19:1.

È stata osservata reattività crociata tra l'eslicarbazepina acetato e la carbamazepina (v. sezione Caratteristiche specifiche di prestazione - Specificità). La modifica del trattamento<sup>4,5</sup> da carbamazepina o eslicarbazepina acetato a oxcarbazepina (o viceversa) può dare luogo a risultati falsamente elevati o falsamente bassi.

Fare riferimento alla sezione "**Caratteristiche specifiche di prestazione**" – "**Specificità**". I metaboliti secondari includono il glucuronide del MHD e

il diidrossi derivato dell'oxcarbazepina (DHD). In caso di insufficienza renale, i livelli di glucuronide del MHD e il DHD possono aumentare, causando risultati falsamente elevati o interferenza. Consultare la sezione "**Valori previsti**".

La somiglianza strutturale del metabolita di oxcarbazepina con farmaci antiepilettici correlati spiega la reattività crociata. Il farmaco originario oxcarbazepina presenta reattività crociata ma non si prevede il raggiungimento di livelli clinicamente significativi. La concentrazione di oxcarbazepina nel siero può variare a seconda del singolo profilo farmacocinetico di ciascun paziente e dall'ora del prelievo del campione di sangue. I livelli minimi del farmaco precursore sono in genere  $<1 \mu\text{g/mL}$ .<sup>2</sup> Controllare l'ora del prelievo di sangue in relazione alla dose precedente. Si raccomanda di prelevare un campione con livelli minimi di concentrazione prima della somministrazione della successiva dose mattutina.

## **11 Valori previsti**

Un range terapeutico per il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) del metabolita di oxcarbazepina (MHD) non è stato ben definito. È stato osservato un ampio range di concentrazioni di MHD nel siero ( $3\text{-}35 \mu\text{g/mL}$ , determinato in base a metodi di riferimento) nella maggior parte dei pazienti trattati con dosi terapeutiche di oxcarbazepine<sup>6,7,8</sup>. Sono stati riferiti livelli più elevati per i pazienti pediatrici ( $15\text{-}55 \mu\text{g/mL}$ )<sup>9</sup>. Gli effetti avversi sono stati osservati con maggiore frequenza a concentrazioni superiori a  $30 \mu\text{g/mL}$ <sup>10</sup>. La presenza di condizioni che possono alterare la clearance dell'MHD, inclusa la gravidanza<sup>11</sup>, l'uso concomitante di farmaci che hanno un effetto di induzione enzimatica nel fegato o l'insufficienza renale, possono giustificare il monitoraggio terapeutico dei farmaci. Va tenuto conto delle interazioni tra farmaci, incluse quelle con i contraccettivi orali<sup>12,13</sup>. Sono stati osservati casi di sovradosaggio acuto con livelli di MHD di circa  $60 \mu\text{g/mL}$ <sup>14,15</sup>. Anche le concentrazioni sieriche del farmaco originario e dei metaboliti secondari possono essere elevate in caso di sovradosaggio o insufficienza renale<sup>16</sup>.

Occorre tenere conto di altre informazioni cliniche. Il range di riferimento per le concentrazioni di farmaco indicato rappresenta unicamente il limite inferiore al di sotto del quale la risposta terapeutica appare piuttosto improbabile e il limite superiore al di sopra del quale è probabile che si sviluppi tossicità nelle popolazioni di pazienti specifiche oggetto di studio. In linea generale, i medici che utilizzano range di riferimento simili a quelli proposti devono tenere conto che, in virtù delle variazioni individuali, i pazienti potrebbero avere un beneficio terapeutico a concentrazioni sieriche di farmaco che non rientrano in questi range e sviluppare tossicità a livelli più bassi rispetto al limite inferiore del range di riferimento. Si

raccomanda di eseguire il prelievo ad un'ora stabilita, in modo da misurare le concentrazioni minime nel siero immediatamente prima della somministrazione della dose successiva, preferibilmente al mattino.

## 12 Caratteristiche specifiche di prestazione

Ciascun laboratorio è tenuto a verificare le prestazioni usando i parametri stabiliti per il proprio analizzatore. Le caratteristiche di prestazione illustrate di seguito sono state ottenute con un analizzatore di chimica clinica automatizzato Beckman Coulter AU480<sup>®</sup>. Se non diversamente indicato, per la valutazione delle prestazioni è stato utilizzato un rapporto S:R di 9:1.

### Sensibilità

#### Limite di quantificazione (LOQ):

Il LOQ del dosaggio ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay è stato determinato secondo le linee guida del protocollo CLSI EP17-A2 ed è definito come la concentrazione più bassa alla quale si osservano una precisione e un recupero inter-dosaggi accettabili (CV  $\leq$ 20% con recupero  $\pm$ 15%). Il LOQ è risultato pari a 1,0  $\mu$ g/mL e può dipendere dalle prestazioni specifiche dell'analizzatore.

### Intervallo di misurazione

L'intervallo di misurazione del dosaggio ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay è compreso tra 1,0 e 37,0  $\mu$ g/mL in base alle concentrazioni cliniche analizzate. Riportare i risultati inferiori a questo range come <1,0  $\mu$ g/mL o come inferiori al limite di quantificazione (LOQ) inferiore specifico dell'analizzatore stabilito nel proprio laboratorio. Riportare i risultati superiori a questo range come >37,0  $\mu$ g/mL oppure analizzare un campione diluito con una concentrazione compresa nel range di misurazione.

### Recupero

Il recupero analitico per l'intero range di misurazione è stato valutato aggiungendo il metabolita di oxcarbazepina concentrato a siero umano negativo per il metabolita di oxcarbazepina. Il rapporto S:R di ciascun enantiomero variava. La media di sei (6) misurazioni in replicato del metabolita di oxcarbazepina è stata rappresentata quale funzione del rapporto di enantiomeri.



Concentrazione teorica (µg/mL)	Concentrazione media recuperata (µg/mL)			
	S:R 1:1	S:R 4:1	S:R 9:1	S:R 19:1
1,0	0,77	0,93	0,98	0,95
4,0	3,78	3,92	3,94	3,86
8,0	7,47	8,18	8,16	7,82
15,0	14,10	15,80	14,91	15,42
20,0	19,03	21,69	19,81	21,02
35,0	33,74	34,71	33,52	36,16
45,0	42,89	46,88	44,63	49,46

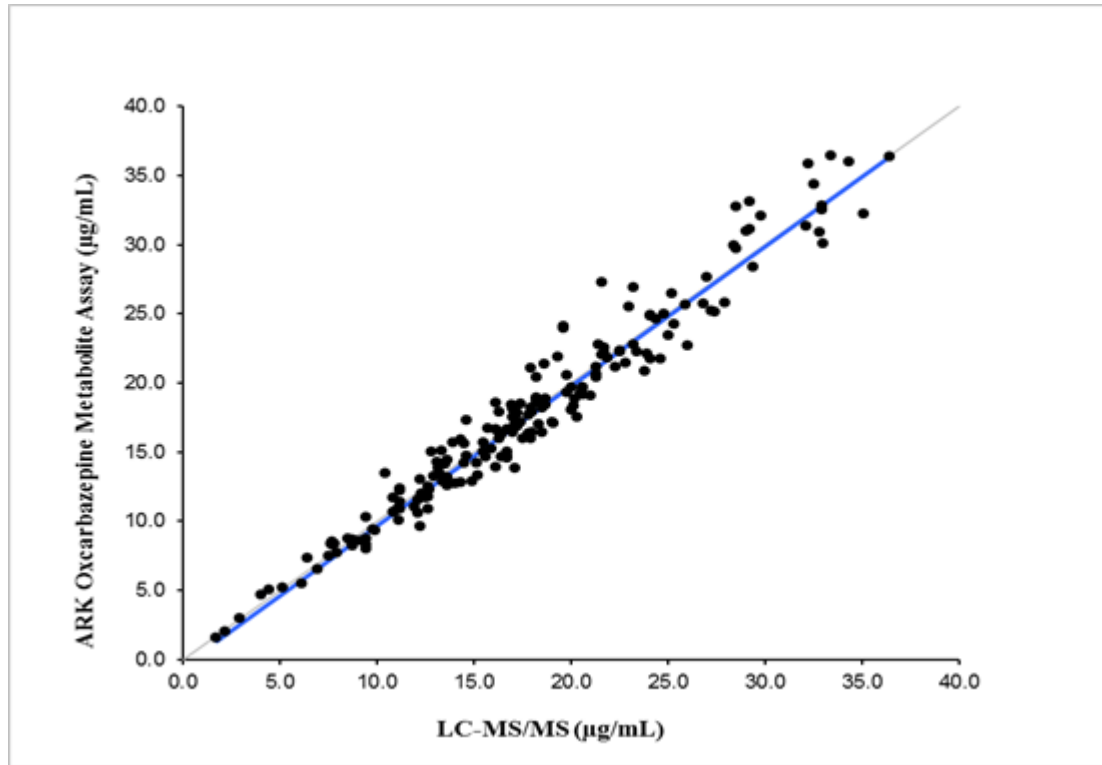
### Linearità

Sono stati condotti degli studi di linearità, come raccomandato nel protocollo EP6-A del CLSI/NCCLS. È stato preparato un campione di siero di 60,0 µg/mL e sono state eseguite delle diluizioni proporzionali con siero umano negativo per il metabolita di oxcarbazepina. Le concentrazioni del metabolita di oxcarbazepina sono risultate comprese tra 1,0 e 50,0 µg/mL. La linearità a diluizioni specifiche è stata considerata accettabile se la differenza percentuale era pari al  $\pm 10\%$  rispetto al valore di regressione del 1° e del 2° ordine previsto o  $\leq 0,20$  µg/mL inferiore a 2,0 µg/ml. È stata dimostrata una relazione lineare tra 1,0 e 50,0 µg/mL ( $y = 1.0388x - 0.0693$ ). I risultati sono illustrati nella tabella sottostante.

Valore stimato (µg/mL)	Risultati (µg/mL)	Risultati previsti 1° ordine	Risultati previsti 2° ordine	Differenza
1,00	1,00	0,97	1,11	0,14 µg/mL
3,00	3,19	3,05	3,11	2,2 %
5,00	5,14	5,12	5,12	0,0 %
10,00	10,26	10,32	10,18	-1,3 %
20,00	21,01	20,71	20,41	-1,4 %
30,00	29,88	31,09	30,80	-0,9 %
40,00	41,92	41,48	41,36	-0,3 %
50,00	52,13	51,87	52,07	0,4 %

## Confronto dei metodi

Sono stati eseguiti degli studi di correlazione usando il protocollo EP9-A3 del CLSI. I risultati ottenuti con il dosaggio ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay sono stati confrontati con i risultati ottenuti mediante LC-MS/MS. Le concentrazioni del metabolita di oxcarbazepina sono risultate comprese tra 1,7 e 36,4 µg/mL. I risultati dell'analisi di regressione di Passing-Bablok<sup>17</sup> dello studio sono illustrati di seguito (con limiti di confidenza al 95%).



Pendenza	1,01	(0,98 - 1,04)
Intercetta y	- 0,38	(-0,84 - 0,12)
Coefficiente di correlazione (r <sup>2</sup> )	0,95	(0,94 - 0,97)
Numero di campioni	190	

## Precisione

La precisione è stata determinata in base a quanto descritto nel protocollo EP5-A3 del CLSI. Per lo studio sono stati utilizzati i controlli a tre livelli e tre campioni di siero umano provenienti da pool contenenti il metabolita di oxcarbazepina. Ciascun livello è stato analizzato in quadruplicato due volte al giorno per 20 giorni. Ciascuna seduta analitica giornaliera è stata eseguita ad almeno due ore di distanza dalla precedente. È stato eseguito il calcolo della DS e del CV percentuale intra-dosaggio, inter-giornaliero e totale. Criterio di accettazione: CV ≤10%.

Campione	N	Media (µg/mL)	Intra- dosaggio		Inter- giornaliero		Totale	
			DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)
Controllo ARK								
BASSO	160	3,0	0,12	4,0	0,12	4,1	0,17	5,7
MEDIO	160	10,1	0,37	3,6	0,33	3,2	0,48	4,8
ALTO	160	30,2	0,99	3,3	1,19	3,9	1,54	5,1
Siero umano								
BASSO	160	3,1	0,12	3,9	0,12	4,0	0,17	5,5
MEDIO	160	10,1	0,38	3,8	0,36	3,6	0,55	5,5
ALTO	160	30,4	1,10	3,6	1,11	3,7	1,55	5,1

## Sostanze interferenti

Sono stati condotti studi sulle sostanze interferenti usando il protocollo EP7-A2 del CLSI/NCCLS come riferimento. Sono state analizzate concentrazioni clinicamente elevate delle seguenti sostanze potenzialmente interferenti nel siero con livelli noti di metabolita di oxcarbazepina (circa 3 e 30 µg/mL). Ciascun campione è stato analizzato usando il dosaggio ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay e un controllo sierico di metabolita di oxcarbazepina. La misurazione del metabolita di oxcarbazepina ha dato luogo ad un errore ≤10% con i livelli di sostanze interferenti testate.

Sostanza interferente	Concentrazione della sostanze interferente	Recupero (%)	
		3 µg/mL di metabolita di oxcarbazepina	30 µg/mL di metabolita di oxcarbazepina
Albumina umana	12 g/dL	102,2	95,1
Bilirubina - coniugata	70 mg/dL	108,6	100,2
Bilirubina - non coniugata	70 mg/dL	102,7	92,4
Colesterolo	602 mg/dL	96,5	103,5
IgG umane	12 g/dL	93,1	93,1
Emoglobina	1000 mg/dL	105,7	100,7
Fattore reumatoide	1000 IU/mL	101,0	103,9
Trigliceridi	1000 mg/dL	96,6	94,3
Acido urico	30 mg/dL	107,5	95,5

### Specificità

Il glucuronide del MHD e la diidro-diidrossi-carbamazepina (sinonimo di diidrossi derivato dell'oxcarbazepina o DHD) sono metaboliti secondari del metabolita dell'oxcarbazepina (MHD). L'oxcarbazepina e l'eslicarbazepina acetato sono i farmaci originari del MHD. La carbamazepina e i suoi metaboliti (diidro-carbamazepina e carbamazepina eposside) sono composti strutturalmente simili al MHD. Tutti sono stati analizzati per la reattività crociata alle concentrazioni elencate in presenza di MHD (20 µg/mL) nel siero. In caso di insufficienza renale, i livelli sierici di glucuronide del MHD possono essere più elevati rispetto a MHD<sup>16</sup>. I livelli di glucuronide del MHD e del DHD non sono soggetti a reattività crociata.

Il farmaco originario oxcarbazepina ha dato luogo ad una reattività crociata del 22,2% (analogamente all'eslicarbazepina acetato), sebbene non si preveda la presenza né di oxcarbazepina né di eslicarbazepina acetato con il MHD a un livello significativo in virtù della rapida clearance renale. Anche la carbamazepina e i suoi metaboliti hanno presentato reattività crociata nel dosaggio; va presa in considerazione la possibilità di un co-trattamento o modifica della terapia.

<b>Metabolita</b>	<b>Concentrazione analizzata (µg/mL)</b>	<b>Reattività crociata percentuale</b>	<b>Interferenza percentuale</b>
MHD-Glucuronide	20	1,6	1,6
	40	0,0	-0,1
	100	1,5	7,4
	200	1,0	10,5
(DHD) Diidro- diidrossi- carbamazepina	5,0	-11,3	-2,6
Oxcarbazepina	20,0	22,2	21,7
Eslicarbazepina acetato	20,0	22,1	22,4
Carbamazepina	20,0	20,4	20,7
Diidro- carbamazepina	5,0	6,0	1,4
Carbamazepina- epossido	10,0	13,6	6,2

### Farmaci interferenti

L'anticorpo selettivo per il metabolita di oxcarbazepina non ha dato luogo a reattività crociata con altri antiepilettici o farmaci analizzati, somministrati in concomitanza. Un'alta concentrazione di ciascuno dei composti farmaceutici è stata addizionata a siero umano normale contenente livelli noti di metabolita di oxcarbazepina (circa 3 e 30 µg/mL); i campioni così ottenuti sono stati analizzati unitamente a un controllo sierico per il metabolita di oxcarbazepina. La misurazione del metabolita di oxcarbazepina ha dato luogo ad un errore ≤10% con i livelli di composti farmaceutici testati.

Composto	Concentrazione analizzata (µg/mL)	Recupero (%)	
		3 µg/mL di metabolita di oxcarbazepina	30 µg/mL di metabolita di oxcarbazepina
Acetaminofene	200	95,6	97,1
Acetazolamide	100	99,9	90,3
Acido acetilsalicilico	1000	95,1	96,0
Amikacina	100	91,7	92,0
Amitriptilina	10	105,1	101,1
Amoxapina	10	99,3	98,0
Amfotericina B	100	93,6	93,2
Ampicillina	100	96,5	100,2
Acido ascorbico	100	92,8	91,1
Baclofene	100	91,1	93,5
Bupropione	10	109,6	98,8
Caffeina	100	98,3	91,7
Cloramfenicolo	250	93,7	90,3
Clorpromazina	10	98,3	99,7
Citalopram	10	102,9	99,3
Clobazam	100	98,3	103,2
Clonazepam	10	104,6	99,2
Ciclosporina A	40	91,2	90,2
Diazepam	20	103,1	100,3
Digossina	10	97,3	97,0
Doxepina	10	107,4	102,9
Eritromicina	200	94,5	94,7
Etanolo	4000 (0,4%)	91,6	100,7
Etotoina	100	98,4	96,2
Etosuccimide	250	103,2	105,1
Felbamato	250	93,0	93,8
Fluoxetina	20	94,9	99,2
Furosemide	100	95,2	92,8
Gentamicina	100	95,8	91,2
Aloperidolo	10	101,2	97,4

Composto	Concentrazione analizzata (µg/mL)	Recupero (%)	
		3 µg/mL di metabolita di oxcarbazepina	30 µg/mL di metabolita di oxcarbazepina
Ibuprofene	500	103,3	91,6
Imipramina	10	109,4	100,4
Kanamicina A	200	93,8	109,0
Gabapentina	200	92,2	104,3
Lamotrigina	400	91,5	97,9
Levetiracetam	400	97,7	94,7
Lidocaina	100	96,8	97,7
Lincomicina	1000	90,7	100,4
Mefenitoina	100	100,7	97,3
Mesoridazina	10	97,8	99,4
Meticillina	250	93,5	96,2
Naproxene	600	102,2	95,7
Neomicina	1000	95,6	102,9
Niacina	100	93,0	93,9
Nitrazepam	20	106,3	98,5
Nortriptilina	10	104,4	102,0
Olanzapina	10	105,8	100,5
Paroxetina	10	96,7	98,3
2-fenil-2-etil-malonamide (PEMA)	1000	94,6	93,9
Penicillina V	100	95,4	93,8
Perfenazina	50	104,9	100,9
Fenobarbitale	200	90,2	94,7
Fenitoina	200	100,1	99,6
Pregabalin	200	91,5	90,2
Primidone	100	95,0	92,4
Procainamide	100	93,3	92,4
Proclorperazina	10	105,2	101,6
Ranitidina	100	102,1	100,6
Rifampina	100	93,3	92,7
Risperidone	10	100,6	97,7
Sertralina	100	98,9	93,4
Spectinomocina	100	97,2	97,9
Stiripentolo	100	93,8	99,7
Sulfametossazolo	400	100,5	97,5
Teofillina	200	100,5	100,8
Tioridazina	10	103,9	98,0
Tobramicina	100	94,5	101,3
Tiagabina	200	91,6	93,5
Topiramato	250	92,8	91,7
Trimetoprim	40	101,2	93,6
Acido valproico	600	92,7	93,0
Vancomicina	250	101,3	92,6

Composto	Concentrazione analizzata ( $\mu\text{g/mL}$ )	Recupero (%)	
		3 $\mu\text{g/mL}$ di metabolita di oxcarbazepina	30 $\mu\text{g/mL}$ di metabolita di oxcarbazepina
Vigabatrin	150	103,2	96,9
Zonisamide	400	92,1	91,4



## 13 Bibliografia

1. Trileptal<sup>®</sup> prescribing information. 2014. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA.
2. Flesch, G. 2011. Pharmacokinetics of the monohydroxy derivative of oxcarbazepine and its enantiomers after a single intravenous dose given as racemate compared with a single oral dose of oxcarbazepine. *Drug Metab Dispos* **39**:1103-1110.
3. Aptiom<sup>®</sup> prescribing information. 2015. Sunovion Pharmaceuticals Inc., Marlborough, MA, USA.
4. Peltola, J. et al. 2015. Practical guidance and considerations for transitioning patients from oxcarbazepine or carbamazepine to eslicarbazepine acetate — Expert opinion. *Epilepsy & Behavior* **50**:46-49.
5. Brodie, M. J. and G. J. Sills. 2011. Combining antiepileptic drugs – Rational polytherapy? *Seizure* **20**:369-375.
6. Flesch, G. 2004. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Drug Invest* **24**:185-203.
7. 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.
8. Borusiak, P. et al. 1998. Oxcarbazepine in treatment of childhood epilepsy: A survey of 46 children and adolescents. *J Epilepsy* **11**:355-360.
9. Friis, M. L. et al. 1993. Therapeutic experiences with 947 epileptic outpatients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurologica Scandinavica* **87**: 224-227.
10. Striano, S. et al. 2006. Relationship between serum mono-hydroxy-carbazepine concentrations and adverse effects in patients with epilepsy on high-dose oxcarbazepine therapy. *Epil Res* **69**:170-176.
11. Matsui, D. M. 2012. Therapeutic drug monitoring in pregnancy. *Ther Drug Monit* **34**:507–511.
12. Johannessen Landmark, C. and P. N. Patsalos. 2010. Drug interactions involving the new second- and third- generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* **10**:119-140.
13. Fattore, C. et al. 1999. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in health women. *Epilepsia* **40**:783-787.

14. Furlanut, M. et al. 2006. Acute oxcarbazepine, benazepril, and hydrochlorothiazide overdose with alcohol. *Ther Drug Monit* **28**:267-268.
15. Van Opstal, J. M. et al. 2004. Severe overdose with the antiepileptic drug oxcarbazepine. *Br J Clin Pharmacol* **58**:329-331.
16. Rouan, M. C. et al. 1994. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* **47**:161-167.
17. 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**:783-790.

## 14 Marchi commerciali

**ARK**<sup>TM</sup> è un marchio commerciale di ARK Diagnostics, Inc.

Altri marchi o nomi di prodotti sono marchi commerciali dei rispettivi proprietari.



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

Revisione settembre 2020  
1600-0382-00IT Rev 04