


## ARK™ Oxcarbazepine Metabolite Assay












Lea atentamente el presente folleto ilustrativo de ARK Diagnostics, Inc. antes de usar el Ensayo del metabolito de la oxcarbazepina de ARK. Aténgase a las instrucciones que figuran en este folleto. No se garantizará la fiabilidad de los resultados del ensayo en caso de que no se observen las instrucciones de este folleto ilustrativo.

### Atención al cliente


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


 Emergo Europe  
 Prinsessegracht 20  
 2514 AP La Haya  
 Países Bajos

### Leyenda de los símbolos empleados

	Código del lote	 AAAA-MM-DD	Fecha de caducidad
	N° de catálogo		Fabricante
	Representante autorizado		Distintivo CE
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Límite de temperatura
	Consultar las instrucciones para el uso	 	Reactivo 1/Reactivo 2
<b>Rx Only</b>	Para uso exclusivo bajo prescripción médica		

## 1 Nombre

### **ARK™ Oxcarbazepine Metabolite Assay**

## 2 Uso previsto

El Ensayo del metabolito de la oxcarbazepina de ARK es un inmunoensayo enzimático homogéneo concebido para la determinación cuantitativa del metabolito de la oxcarbazepina en suero humano empleando analizadores químico-clínicos automatizados. Los resultados obtenidos se emplean para la monitorización de los niveles de metabolito de oxcarbazepina con el fin de optimizar la terapia administrada.

Atención: La Ley Federal autoriza la venta de este sistema solo por parte de un médico autorizado o por orden de él.

## 3 Resumen y explicación de la prueba

La oxcarbazepina [10, 11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida] y el acetato de eslicarbazepina eslicarbazepina [(S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida] son profármacos que son metabolizados en un metabolito activo (10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida). El metabolito de la oxcarbazepina suele ser denominado "derivado 10-monohidroxi" (MHD), o también, "licarbazepina". La oxcarbazepina (p. ej. *Trileptal*, Novartis)<sup>1</sup> es metabolizada en dos enantiómeros (S)-MHD y (R)-MHD en una relación de 4:1 respectivamente<sup>2</sup>.

El acetato de eslicarbazepina (*Aptiom*, Sunovion Pharmaceuticals)<sup>3</sup> se prescribe como terapia adyuvante para las crisis epilépticas de comienzo parcial asociadas a epilepsia en adultos. El metabolismo del acetato de eslicarbazepina a (S)-MHD está tan favorecido que la relación entre el metabolito (S)-MHD y (R)-MHD es de aproximadamente 19:1.

## 4 Principios del procedimiento

El Ensayo del metabolito de la oxcarbazepina de ARK es un inmunoensayo enzimático homogéneo basado en la competición entre el fármaco en la muestra y el metabolito de la oxcarbazepina marcado con la enzima glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G6PDH) para el enlace con el anticuerpo del reactivo. Cuando el último se une al anticuerpo, la actividad enzimática disminuye. En presencia del fármaco de la muestra la actividad enzimática aumenta y es directamente proporcional a la concentración del fármaco. La enzima activa convierte la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) en NADH cuyo nivel se mide

mediante espectrofotometría al estar en relación con el cambio de absorbancia. El G6PDH sérico endógeno no interfiere en los resultados porque la coenzima NAD funciona sólo con la enzima bacteriana usada en el ensayo.

## 5 Reactivos

REF	Descripción del producto	Cantidad/Volumen
5032-0001-00	<b>ARK™ Oxcarbazepine Metabolite Assay</b> <b>Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato</b> Anticuerpos policlonales de conejo contra el metabolito de la oxcarbazepina, glucosa-6-fosfato, dinucleótido de nicotinamida y adenina, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes	1 X 28 ml
	<b>Reactivo R2– Enzima</b> Metabolito de la oxcarbazepina, marcado con G6PDH bacteriano, tampón, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes	1 X 14 ml

### Manipulación y almacenamiento de reactivo

Los reactivos del Ensayo del metabolito de la oxcarbazepina de ARK se suministran líquidos, listos para el uso y se pueden utilizar directamente del frigorífico. Cuando no se están usando, los reactivos se deben almacenar a una temperatura entre 2°C y 8°C (36-46°F) de pie y con el tapón de rosca bien cerrado. Si se han almacenado correctamente a las condiciones indicadas, los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. No congelar los reactivos. Evitar la exposición prolongada a temperaturas superiores a los 32°C (90°F). **Un almacenamiento incorrecto de los reactivos puede afectar el resultado del ensayo.**

Los productos ARK para el metabolito de la oxcarbazepina contienen ≤0,09% de azida de sodio. Como medida de precaución, se debería enjuagar la tubería afectada y la instrumentación con agua abundante para prevenir la acumulación de azidas metálicas explosivas. No se requieren precauciones especiales a la hora de manejar los demás componentes del ensayo.

## 6 Advertencias y precauciones

- Para uso diagnóstico *in vitro*. Para uso exclusivo bajo prescripción médica.
- Los reactivos **R1** y **R2** se suministran asociados en un kit y no se deberían intercambiar con reactivos con otro número de lote.
- Los reactivos contienen ≤0,09% de azida de sodio.

## 7 Recogida de muestras y preparación para el análisis

- Se necesita suero. Tomar una muestra estando estable (antes de la administración) se considera generalmente más coherente para la monitorización terapéutica del fármaco (TDM por sus siglas en inglés). Anotar el tiempo transcurrido del momento de recogida de la sangre desde la última administración.
- Recoger la sangre con tubos adecuados para el uso de la monitorización terapéutica del fármaco (TDM).
- No provocar la formación de espuma y evitar los congelamientos y descongelamientos reiterados con el fin de conservar la integridad de la muestra desde el momento de su recogida hasta el momento en el que se ejecuta el ensayo.
- La presencia de fibrina, de hematíes o de otra materia particulada puede alterar el resultado. Asegurarse de que la centrifugación sea correcta.
- Una vez eliminada la parte sólida, las muestras se pueden almacenar a 2 - 8°C durante una semana como máximo. Si va a transcurrir más de una semana antes de ejecutar la prueba, congelar las muestras ( $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ) durante un máximo de cuatro semanas. Se recomienda limitar el número de congelamientos y descongelamientos.
- **Manipular todas las muestras procedentes de pacientes como potencialmente infecciosas.**

## 8 Procedimiento

### Material suministrado

Ensayo del metabolito de la oxcarbazepina de ARK – **REF** 5032-0001-00

### Material requerido (se suministra por separado)

Calibrador del metabolito de la oxcarbazepina de ARK – **REF** 5032-0002-00

Controles de calidad - Control de metabolito de la oxcarbazepina de ARK – **REF** 5032-0003-00

### **Instrumentación**

Antes del uso, puede ser necesario transferir los reactivos **R1** y **R2** a recipientes específicos para el analizador en cuestión. Evitar la contaminación cruzada de **R1** y **R2**.

### **Secuencia del ensayo**

Consultar el manual de instrucciones específico del instrumento antes de realizar o calibrar el ensayo.

### **Calibración**

Ejecutar una calibración completa (de seis puntos) usando los Calibradores A, B, C, D, E, y F del metabolito de la oxcarbazepina de ARK; testar los calibradores por duplicado. Verificar la curva de calibración con controles de calidad de al menos dos niveles en conformidad con el plan de aseguramiento de calidad fijado en el laboratorio. CAL A es el valor del blanco de la calibración.

Recalibrar cada vez que se utilizan reactivos de un nuevo lote o siempre que lo indiquen los resultados del control de calidad (véase Control de calidad más abajo). Se necesitan resultados de control de calidad aceptables para validar una curva de calibración nueva. Si se utiliza un nuevo kit de reactivos con el mismo número de lote, validar el sistema mediante el análisis de los controles.

La curva de calibración guardada se ha revelado efectiva hasta un máximo de 15 días (en base a los datos disponibles).

### **Control de calidad (QC)**

Es tarea de los laboratorios definir los procedimientos de control de calidad para el Ensayo del metabolito de la oxcarbazepina de ARK. Todos los controles de calidad y las pruebas se deben ejecutar en cumplimiento de las normativas locales, regionales o nacionales y de los requisitos de acreditación. Asegurarse de que los resultados del control de calidad cumplan con los criterios de aceptación antes de anotar en el informe los resultados del paciente.

La buena práctica de laboratorio sugiere que sean testados al menos dos niveles (puntos de decisión médica alto y bajo) del control de calidad todos los días, que se realice el ensayo de las muestras del paciente y que se efectúe cada vez una calibración. Monitorizar constantemente si los valores de control presentan alguna tendencia o desviación. Si se detecta alguna tendencia o desviación o si el control no recupera dentro del margen especificado, verificar todos los parámetros operativos siguiendo los procedimientos de calidad clínicos y de laboratorio. Para más información, contactar a nuestro servicio de atención al cliente.

### **Protocolo de dilución manual**

Para calcular los niveles de fármaco en las muestras que superen el límite superior del análisis cuantitativo, diluir la muestra a mano con el calibrador cero (CAL A) para que la concentración se encuentre dentro del rango de medición. Multiplicar los resultados del ensayo por el factor de dilución.

$$\text{Factor de dilución manual} = \frac{(\text{Volumen de la muestra} + \text{Volumen de CAL A})}{\text{Volumen de la muestra}}$$

## **9 Resultados**

La unidad para expresar los resultados es  $\mu\text{g/ml}$  o  $\mu\text{mol/l}$ . Para convertir los resultados de  $\mu\text{g/ml}$  a  $\mu\text{mol/l}$  del metabolito de la oxcarbazepina, multiplicar por 3,933 el valor en  $\mu\text{g/ml}$ . El valor del metabolito de la oxcarbazepina de este ensayo debería ser usado en relación con otras informaciones clínicas. Si el resultado es algún código de error, consultar el manual de instrucciones del instrumento para interpretarlo correctamente.

Se ha observado un vasto rango de concentraciones de MHD en el suero (3-35  $\mu\text{g/ml}$ ) en la mayoría de los pacientes tratados con dosis terapéuticas de oxcarbazepina<sup>7,8</sup>. El rango de referencia citado de concentraciones de fármaco solamente debe implicar un límite inferior por debajo del cual es relativamente improbable que se produzca una respuesta terapéutica, y un límite superior por encima del cual es relativamente probable que se manifieste toxicidad en los grupos de pacientes objetos de estudio. **Véase Valores previstos.**

## **10 Limitaciones del procedimiento**

Este ensayo está concebido para ser usado con suero; véase también el Apartado **Recogida de muestras y preparación para el análisis**. En general se considera buena práctica usar siempre el mismo método (y la misma matriz) para cada paciente, debido al potencial de variabilidad entre método y método. Véase el Apartado **Valores previstos** más abajo.

No fueron evaluados los sueros de pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina. Con el Ensayo del metabolito de la oxcarbazepina de ARK fue estudiada una serie de relaciones entre enantiómeros (S)-MHD y (R)-MHD. Los sueros de pacientes tratados con oxcarbazepina pueden contener una relación S:R del metabolito de 4:1, mientras esta misma relación S:R puede llegar a 19:1 en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

Se observó que el acetato de eslicarbazepina y la carbamazepina genera una reacción cruzada entre sí (véase Características de Rendimiento - Especificidad). La transición del tratamiento <sup>4,5</sup> de la carbamazepina o acetato de eslicarbazepina a la oxcarbazepina (o viceversa) puede provocar resultados erróneamente altos o erróneamente bajos.

Véase el Apartado sobre **Características del ensayo - Especificidad**. Los metabolitos secundarios son el glucurónido de MHD y el dihidroxi derivado de la oxcarbazepina (DHD). En caso de insuficiencia renal, los niveles de glucurónido de MHD y el DHD pueden aumentar provocando resultados erróneamente altos o interferencias. Véase el Apartado **Valores previstos**.

La semejanza estructural del metabolito de la oxcarbazepina con fármacos antiepilépticos relacionados explica la reactividad cruzada. La oxcarbazepina es el fármaco precursor y presenta reacción cruzada pero no se prevé que alcance niveles clínicamente significativos. La concentración de oxcarbazepina en el suero puede variar según el comportamiento farmacocinético individual de cada paciente y según el momento de recogida de la sangre. La concentración mínima del fármaco original suele ser  $<1 \mu\text{g/ml}^2$ . Monitorizar el tiempo transcurrido hasta la recogida de sangre desde la última administración. Se recomienda recoger una muestra antes de suministrar la dosis de la mañana siguiente.

## 11 Valores previstos

No se ha definido bien un margen de referencia para TDM del metabolito de la oxcarbazepina (MHD). Se ha observado un vasto rango de concentraciones de MHD en el suero (3-35  $\mu\text{g/ml}$ , determinado con métodos de referenciación) en la mayoría de los pacientes tratados con dosis terapéuticas de oxcarbazepina <sup>6,7,8</sup>. Se han observado niveles más altos en niños (15-55  $\mu\text{g/ml}$ )<sup>9</sup>. Las reacciones adversas se han observado más comúnmente con concentraciones superiores a 30  $\mu\text{g/ml}$ <sup>10</sup>. El uso de la TDM puede estar justificado si hay cambios que pudieran alterar el aclaramiento MHD como, por ejemplo, un embarazo<sup>11</sup>, el uso simultáneo de fármacos que inducen la producción de enzimas hepáticas o insuficiencia renal. Hay que tener en cuenta las interacciones con fármacos incluyendo los anticonceptivos por vía oral<sup>12,13</sup>. Se han observado sobredosis agudas con MHD de aproximadamente 60  $\mu\text{g/ml}$ <sup>14,15</sup>. Las concentraciones séricas del fármaco precursor y los metabolitos secundarios pueden también ser más altas en caso de sobredosis o insuficiencia renal<sup>16</sup>.

Tener en cuenta el resto del cuadro clínico. El rango de referencia citado de concentraciones de fármaco solamente debe implicar un límite inferior por debajo del cual es relativamente improbable que se produzca una respuesta terapéutica, y un límite superior por encima del cual es relativamente probable que se manifieste toxicidad en los grupos de pacientes objetos de estudio. En general, los médicos que utilizan rangos de referencia de este tipo deben ser conscientes de que, debido a la variabilidad entre individuo e individuo, algunos pacientes podrían obtener un beneficio terapéutico con concentraciones séricas del fármaco fuera de estos rangos, y otros pacientes podrían padecer toxicidad con niveles por debajo del límite inferior del rango de referencia. Se recomienda definir un momento "estándar" para la recogida de la muestra de manera que las concentraciones séricas de mínimo se midan justo antes de la administración siguiente, preferiblemente por la mañana.

## 12 Características de rendimiento específicas

Cada laboratorio es responsable de verificar el rendimiento usando los parámetros establecidos para sus analizadores. Las siguientes características de rendimiento se obtuvieron con un analizador químico-clínico automatizado Beckman Coulter AU480<sup>®</sup>. Salvo que se indique lo contrario, se empleó un metabolito con la relación S:R de 9:1 para evaluar el rendimiento.

### Sensibilidad

#### Límite de cuantificación (LoQ):

El LoQ del Ensayo del metabolito de la oxcarbazepina de ARK se calculó en conformidad con EP17-A2 de CLSI y está definido como la concentración más baja para la que se observa una precisión y una recuperación entre ensayos aceptable ( $\leq 20\%$  CV con  $\pm 15\%$  de recuperación). Se obtuvo un LoQ de 1,0  $\mu\text{g/ml}$ , y puede depender de las prestaciones del analizador en cuestión.

### Margen de medición

El margen de medición del Ensayo del metabolito de la oxcarbazepina de ARK es 1,0 - 37,0  $\mu\text{g/ml}$  (basado en las concentraciones clínicas testadas). Anotar los resultados por debajo de este margen o los resultados inferiores al LoQ inferior establecido en su laboratorio para el analizador en cuestión como  $< 1,0 \mu\text{g/ml}$ . Anotar los resultados por encima de este rango como  $> 37,0 \mu\text{g/ml}$  o testar una muestra diluida con una concentración dentro del rango de medición.



## Recuperación

La recuperación analítica a través del margen de medición fue evaluada añadiendo metabolito de oxcarbazepina concentrado a suero humano negativo para el metabolito de la oxcarbazepina. Fue modificada la relación S:R (relación entre los enantiómeros). En una tabla se ha expuesto la media de seis (6) mediciones reiteradas del metabolito de la oxcarbazepina en función de la relación enantiomérica.

Concentración teórica (µg/ml)	Concentración media de recuperación (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

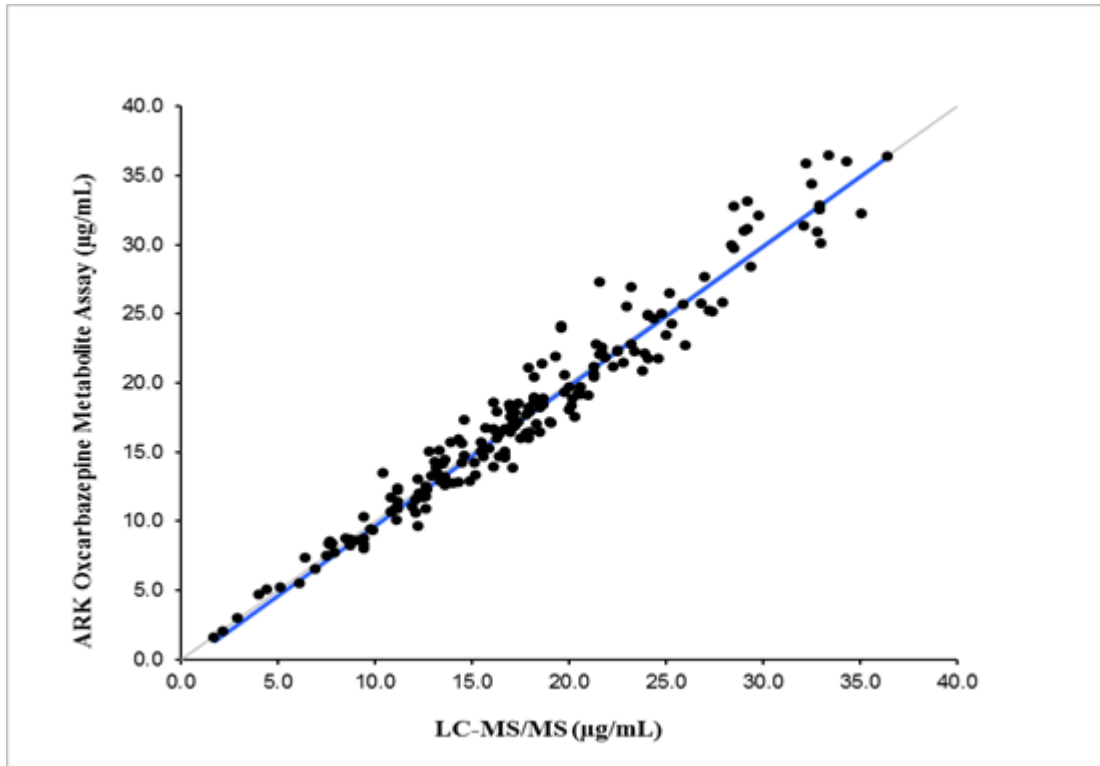
## Linealidad

Los estudios de linealidad se realizaron como recomienda el protocolo EP6-A de CLSI/NCCLS. Fue preparada una muestra de suero de 60,0 µg/ml y se hicieron diluciones proporcionales con suero humano negativo al metabolito de la oxcarbazepina. Las concentraciones de metabolito de la oxcarbazepina oscilaban entre 1,0 y 50,0 µg/ml. La linealidad a diluciones específicas fue considerada aceptable si la diferencia era del  $\pm 10\%$  entre los valores de regresión previstos de primer y de segundo orden, o  $\leq 0,20$  µg/ml por debajo de 2,0 µg/ml. Se ha constatado una relación lineal entre 1,0 y 50,0 µg/ml ( $y = 1.0388x - 0.0693$ ). Los resultados se muestran abajo.

Valor estimado (ng/ml)	Resultados (µg/ml)	Resultados previstos (de primer orden)	Resultados previstos (de segundo orden)	Diferencia
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 %

## Comparación de métodos

Fueron realizados estudios de correlación usando el protocolo EP9-A3 de CLSI. Fueron comparados los resultados del Ensayo del metabolito de oxcarbazepina de ARK con los resultados de LC-MS/MS. Las concentraciones del metabolito de oxcarbazepina oscilan entre 1,7 µg/ml y 36,4 µg/ml. Aquí abajo figuran los resultados del análisis de la regresión de Passing-Bablok<sup>17</sup> para este estudio (con el 95% de límites de confianza).



Pendiente	1,01	(0,98 a 1,04)
Intersección en y	- 0,38	(-0,84 a 0,12)
Coefficiente de correlación ( $r^2$ )	0,95	(0,94 a 0,97)
Número de muestras	190	

## Precisión

La precisión fue determinada como se describe en el protocolo EP5-A3 de CLSI. En el estudio fueron usados controles de tres niveles y tres muestras de suero humano que contenían metabolito de la oxcarbazepina. Cada nivel fue ensayado por cuadruplicado dos veces al día durante 20 días. Cada serie diaria estaba separada entre sí por al menos dos horas. Fueron calculados los valores intraseriales, interdiarios, la DE total y el CV porcentual. Criterio de aceptación:  $\leq 10\%$  CV.

Muestra	N	Promedio ( $\mu\text{g/ml}$ )	Intraserial		Interdiario		Total	
			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
Control de ARK								
BAJO	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
Suero humano								
BAJO	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

## Sustancias interferentes

Fueron realizados estudios de interferencias empleando como guía el protocolo EP7-A2 de CLSI/NCCLS. Fueron evaluadas concentraciones clínicamente altas de las siguientes sustancias potencialmente interferentes en sueros con niveles conocidos de metabolito de la oxcarbazepina (aprox. 3 y 30  $\mu\text{g/ml}$ ). Fue ensayada cada muestra usando el Ensayo del metabolito de la oxcarbazepina de ARK junto con un control sérico del metabolito de la oxcarbazepina. La medición del metabolito de la oxcarbazepina resultó en un error  $\leq 10\%$  en presencia de sustancias interferentes a los niveles testados.

Sustancia interferente	Concentración interferente	Porcentaje de recuperación	
		3 µg/ml de metabolito de la oxcarbazepina	30 µg/ml de metabolito de la oxcarbazepina
Albumina humana	12 g/dl	102,2	95,1
Bilirubina (conjugada)	70 mg/dl	108,6	100,2
Bilirubina (no conjugada)	70 mg/dl	102,7	92,4
Colesterol	602 mg/dl	96,5	103,5
IgG humana	12 g/dl	93,1	93,1
Hemoglobina	1000 mg/dL	105,7	100,7
Factor reumatoide	1000 UI/ml	101,0	103,9
Triglicéridos	1000 mg/dl	96,6	94,3
Ácido úrico	30 mg/dl	107,5	95,5

### Especificidad

El glucurónido de MHD y la dihidro-dihidroxi-carbamazepina (sinónimo de dihidroxi derivado de oxcarbazepina o DHD) son metabolitos secundarios del metabolito de la oxcarbazepina (MHD). La oxcarbazepina y el acetato de eslicarbazepina son los fármacos precursores de MHD. La carbamazepina y sus metabolitos (dihidro carbamazepina y carbamazepina epóxido) son compuestos estructuralmente similares a MHD. Todos fueron testados para detectar la reactividad cruzada a las concentraciones indicadas en presencia de MHD (20 µg/ml) en el suero. Los niveles séricos de glucurónido de MHD pueden ser superiores al nivel de MHD, en caso de insuficiencia renal<sup>16</sup>. Niveles altos de glucurónido de MHD y de DHD no muestran reactividad cruzada.

El precursor, el fármaco oxcarbazepina, presenta reacción cruzada con el MHD del 22,2% (al igual que el acetato de eslicarbazepina), aunque se prevé que ni la oxcarbazepina ni el acetato de eslicarbazepina estén presentes contemporáneamente al MHD a un nivel significativo debido a la rápida depuración renal. La carbamazepina y sus metabolitos también presentan reacción cruzada en el ensayo; tener en cuenta la posibilidad de terapia conjunta o de transición de la terapia.

<b>Metabolito</b>	<b>Nivel testado (µg/ml)</b>	<b>Porcentaje de reactividad cruzada</b>	<b>Porcentaje de interferencia</b>
MHD-Glucuronide	20	1,6	1,6
	40	0,0	-0,1
	100	1,5	7,4
	200	1,0	10,5
(DHD) Dihidro-dihidroxi-carbamazepina	5,0	-11,3	-2,6
Oxcarbazepina	20,0	22,2	21,7
Acetato de eslicarbazepina	20,0	22,1	22,4
Carbamazepina	20,0	20,4	20,7
Dihidro - carbamazepina	5,0	6,0	1,4
Epóxido de carbamazepina	10,0	13,6	6,2

### Interferencia con fármacos

Otros antiepilépticos o fármacos coadministrados testados no provocaron ninguna reacción cruzada con el anticuerpo selectivo contra el metabolito de la oxcarbazepina. Fue añadida una alta concentración de cada compuesto dentro del suero humano normal con los conocidos niveles de metabolito de la oxcarbazepina (aprox. 3 y 30 µg/ml) para luego realizar un ensayo con un control sérico del metabolito de la oxcarbazepina. La medición del metabolito de la oxcarbazepina resultó en un error ≤10% en presencia de compuestos a los niveles testados.

Compuesto	Nivel testado (µg/ml)	Porcentaje de recuperación	
		3 µg/ml de metabolito de la oxcarbazepina	30 µg/ml de metabolito de la oxcarbazepina
Acetaminofén	200	95,6	97,1
Acetazolamida	100	99,9	90,3
Ácido acetilsalicílico	1000	95,1	96,0
Amikacina	100	91,7	92,0
Amitriptilina	10	105,1	101,1
Amoxapina	10	99,3	98,0
Anfotericina B	100	93,6	93,2
Ampicilina	100	96,5	100,2
Ácido ascórbico	100	92,8	91,1
Baclofeno	100	91,1	93,5
Bupropión	10	109,6	98,8
Cafeína	100	98,3	91,7
Cloranfenicol	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
Digoxina	10	97,3	97,0
Doxepina	10	107,4	102,9
Eritromicina	200	94,5	94,7
Etanol	4000 (0,4%)	91,6	100,7
Etotoína	100	98,4	96,2
Etosuximida	250	103,2	105,1
Felbamato	250	93,0	93,8
Fluoxetina	20	94,9	99,2
Furosemida	100	95,2	92,8
Gentamicina	100	95,8	91,2
Haloperidol	10	101,2	97,4
Ibuprofeno	500	103,3	91,6
Imipramina	10	109,4	100,4

Compuesto	Nivel testado (µg/ml)	Porcentaje de recuperación	
		3 µg/ml de metabolito de la oxcarbazepina	30 µg/ml de metabolito de la oxcarbazepina
Canamicina A	200	93,8	109,0
Gabapentina	200	92,2	104,3
Lamotrigina	400	91,5	97,9
Levetiracetam	400	97,7	94,7
Lidocaína	100	96,8	97,7
Lincomicina	1000	90,7	100,4
Mefenitoína	100	100,7	97,3
Mesoridazina	10	97,8	99,4
Meticilina	250	93,5	96,2
Naproxeno	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-malonamida (PEMA)	1000	94,6	93,9
Penicilina V	100	95,4	93,8
Perfenazina	50	104,9	100,9
Fenobarbital	200	90,2	94,7
Fenitoína	200	100,1	99,6
Pregabalina	200	91,5	90,2
Primidona	100	95,0	92,4
Procainamida	100	93,3	92,4
Procloroperazina	10	105,2	101,6
Ranitidina	100	102,1	100,6
Rifampicina	100	93,3	92,7
Risperidona	10	100,6	97,7
Sertralina	100	98,9	93,4
Espectinomomicina	100	97,2	97,9
Stiripentol	100	93,8	99,7
Sulfametoxazol	400	100,5	97,5
Teofilina	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
Trimetoprima	40	101,2	93,6
Ácido valpróico	600	92,7	93,0
Vancomicina	250	101,3	92,6
Vigabatrina	150	103,2	96,9
Zonisamida	400	92,1	91,4



## 13 Bibliografía

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 Marcas registradas

**ARK**<sup>™</sup> es una marca registrada de ARK Diagnostics, Inc.

Donde aparezcan otros nombres de producto, estos también podrían ser marcas registradas.



**ARK Diagnostics, Inc.**  
**Fremont, CA 94538 EE.UU.**

Revisado en septiembre de 2020  
1600-0382-00ES Rev 04