

ARK™ Oxcarbazepine Metabolite Assay

Lire attentivement avant toute utilisation la présente notice d'emploi de ARK Diagnostics, Inc. relative à l'analyse du métabolite de l'Oxcarbazépine et suivre les instructions formulées dans la notice d'emploi. En cas de non- respect des instructions figurant dans la présente notice d'emploi, la fiabilité des résultats d'analyse ne peut être garantie.

Service clientèle














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 La Haye
 Pays-Bas

Légende des symboles utilisés

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

© 2017, ARK Diagnostics, Inc.

Kit de réactifs  5032-0001-00

1 Dénomination

ARKTM Oxcarbazepine Metabolite Assay

2 Utilisation visée

L'analyse du métabolite de l'Oxcarbazépine est une analyse immuno-enzymatique en phase homogène destinée à la détermination quantitative du métabolite de l'Oxcarbazépine dans le sérum humain sur des analyseurs automatisés de chimie clinique. Les mesures obtenues permettent de surveiller les niveaux du métabolite de l'oxcarbazépine afin d'assurer le traitement approprié.

Attention : selon la loi fédérale, ce dispositif ne peut être utilisé que par un médecin ou à la demande d'un médecin.

3 Résumé et explication du test

L'Oxcarbazépine [10, 11-dihydro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azépine-5-carboxamide] et l'acétate d'Eslicarbazépine [(S)-10-acétoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azépine-5-carboxamide] sont des promédicaments qui sont métabolisés en un métabolite actif (10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azépine-5-carboxamide). Le métabolite de l'Oxcarbazépine est souvent appelé dérivé de 10-monohydroxy (MHD) ou bien dénommé Licarbazépine. L'Oxcarbazépine (*Trileptal*, Novartis)¹ est métabolisée respectivement en deux énantiomères (S)-MHD et (R)-MHD selon un rapport de métabolisation approximatif de 4:1².

L'acétate d'Eslicarbazépine (*Aptiom*, Sunovion Pharmaceuticals)³ est prescrit comme thérapie d'appoint des crises partielles chez l'adulte souffrant d'épilepsie. Le métabolisme de l'acétate d'eslicarbazépine en (S)-MHD est favorisé de sorte que le rapport métabolique de (S)-MHD sur (R)-MHD soit d'environ 19:1.

4 Principes du procédé

L'analyse ARK du métabolite de l'Oxcarbazépine repose sur une technique immuno-enzymatique homogène basée sur la compétition entre le médicament contenu dans l'échantillon et le métabolite de l'Oxcarbazépine marqué avec l'enzyme glucose-6-phosphate déhydrogénase (G6PDH) pour liaison sur le réactif anticorps. Lorsque le réactif lie les anticorps, l'activité enzymatique diminue. En présence de médicament provenant de l'échantillon, l'activité enzymatique augmente et se trouve directement proportionnelle à la concentration de

médicament. L'enzyme actif convertit la coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) en NADH qui est mesuré par spectrophotométrie comme un taux de modification de l'absorbance. Le sérum endogène G6PDH n'interfère pas avec les résultats, car la coenzyme NAD ne réagit qu'avec l'enzyme bactérienne utilisée dans l'analyse.

5 Réactifs

REF	Description du produit	Quantité/Volume
5032-0001-00	ARK™ Oxcarbazepine Metabolite Assay Réactif [R1] – Anticorps/Substrat Anticorps polyclonaux de lapin au métabolite de l'Oxcarbazépine, glucose-6-phosphate, nicotinamide adénine dinucléotide, sérum albumine bovine, azide de sodium et stabilisateurs	1 X 28 ml
	Réactif [R2] – Enzyme Métabolite d'Oxcarbazépine marqué avec G6PDH bactérien, tampon, sérum albumine bovine, azide de sodium et stabilisateurs.	1 X 14 ml

Manipulation des réactifs et conservation

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

Les produits d'analyse ARK du métabolite de l'Oxcarbazépine contiennent ≤0.09% d'azide de sodium. Par précaution, les installations et instruments utilisés doivent être rincés abondamment à l'eau pour atténuer l'accumulation potentielle d'azides métalliques explosifs. Les autres composants de l'analyse ne sont soumis à aucune précaution de manipulation.

6 Avertissements et précautions

- Pour usage de diagnostic In vitro. A utiliser uniquement sur ordonnance.

- Les réactifs **R1** et **R2** sont fournis comme un ensemble assorti et ne doivent pas être interchangeables avec d'autres réactifs provenant de numéros de lots différents.
- Les réactifs contiennent $\leq 0.09\%$ d'azide de sodium.

7 Prélèvement des échantillons et préparation pour l'analyse

- Il est nécessaire de disposer de sérum. Un échantillon à concentration minimale à l'état d'équilibre (avant dose) est généralement accepté comme tout à fait cohérent pour le contrôle de substances thérapeutiques (TDM). L'heure de la prise de sang depuis la dernière administration de dose doit être notée.
- Les prises de sang doivent être effectuées avec des tubes compatibles à l'usage dans le contrôle thérapeutique des médicaments (TDM).
- Afin de sauvegarder l'intégrité de l'échantillon, ne pas provoquer la formation de mousse et éviter les congélations et décongélations répétées.
- La fibrine, les globules rouges et autres particules de matière peuvent fausser les résultats. Assurer une centrifugation adéquate.
- Les échantillons clarifiés peuvent être conservés jusqu'à une semaine à une température de 2 à 8°C. Si les tests sont ajournés pendant plus d'une semaine, les échantillons doivent être conservés congelés ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) jusqu'à quatre semaines avant d'être testés. Veiller à limiter le nombre de cycles de congélation et décongélation.
- **Traiter tous les échantillons provenant de patients comme potentiellement infectieux.**

8 Procédé

Matériel fourni

Analyse ARK du métabolite de l'Oxcarbazépine– **REF** 5032-0001-00

Matériel nécessaire – fourni séparément

Calibrant ARK du métabolite de l'Oxcarbazépine– **REF** 5032-0002-00

Contrôles de qualité – Contrôle ARK du métabolite de l'Oxcarbazépine– **REF** 5032-0003-00

Instruments

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

Séquence de l'analyse

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

Etalonnage

Effectuer une procédure d'étalonnage complète (6-points) en utilisant les étalonneurs ARK du métabolite d'Oxcarbazépine A, B, C, D, E, et F; tester les étalonneurs en double. Vérifier la courbe d'étalonnage avec au moins deux niveaux de contrôle de qualité conformément au plan de contrôle de qualité établi du laboratoire. CAL A représente le blanc d'étalonnage.

Procéder au réétalonnage chaque fois qu'un nouveau lot de réactifs est utilisé ou que les résultats de contrôle qualité l'exigent (consulter la section Contrôle qualité ci-après). Des résultats de contrôle qualité acceptables sont nécessaires pour valider une nouvelle courbe d'étalonnage. Si un nouvel ensemble de réactifs ayant le même numéro de lot est utilisé, valider le système en testant les contrôles.

Selon les données de référence, la validité d'une courbe d'étalonnage stockée est de 15 jours.

Contrôle de qualité (CQ)

Les laboratoires doivent fixer des procédures de CQ pour l'analyse ARK du métabolite d'Oxcarbazépine. Toutes les opérations de contrôle de qualité et de tests doivent être conduites conformément à la réglementation à l'échelon local, de l'Etat et/ou fédéral ou aux procédures d'accréditation. S'assurer que les résultats de contrôle qualité répondent aux critères d'acceptation avant de consigner les résultats des patients.

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

Protocole de dilution manuelle

Pour estimer les niveaux de médicament dans les échantillons dépassant la limite de quantification supérieure, diluer manuellement l'échantillon avec le calibrateur zéro (CAL A) afin d'atteindre une concentration dans la plage de mesure. Multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution.

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

9 Résultats

Consigner les unités des résultats en µg/ml ou µmol/l. Pour convertir les résultats de µg/ml en µmol/l de métabolite d'Oxcarbazépine, multiplier la valeur en µg/ml par 3,933. La valeur du métabolite d'Oxcarbazépine fournie par cette analyse doit être utilisée conjointement avec d'autres données cliniques. Pour les codes d'erreur de résultats, se référer au manuel de l'opérateur spécifique aux instruments.

Une vaste plage de concentrations sériques MHD (3 à 35 µg/ml) a été observée chez la plupart des patients traités avec des doses thérapeutiques d'oxcarbazépine^{7,8}. La plage de référence de concentrations médicamenteuses citée doit uniquement impliquer une limite inférieure au-dessous de laquelle une réponse thérapeutique a relativement peu de chances de se produire, et une limite supérieure au-dessus de laquelle une toxicité a une probabilité relativement élevée de se produire chez les populations spécifiques de patients étudiées. **Consulter la section Valeurs attendues.**

10 Limitations du procédé

La présente analyse est conçue pour être utilisée avec du sérum; se reporter au chapitre **Prélèvement des échantillons et préparation pour l'analyse**. En général, il est de bonne pratique d'utiliser avec cohérence la même méthode (ainsi que la même matrice) pour chaque patient individuel, vu le potentiel de variance d'une méthode à une autre. Se reporter au Chapitre **Valeurs attendues** ci-dessous.

Les sérums de patients traités à l'acétate d'Eslicarbazépine n'ont pas été évalués. Une plage de rapports pour les énantiomères de (S)-MHD à (R)-MHD a été étudiée avec l'analyse ARK du métabolite d'Oxcarbazépine. Les sérums de patients individuels traités à l'Oxcarbazépine peuvent contenir un rapport S:R de métabolite of 4:1, alors que les sérums de patients traités à l'acétate d'Eslicarbazépine peuvent contenir un rapport S:R de métabolite de 19:1.

Une réactivité croisée de l'acétate d'eslicarbazépine et de la carbamazépine a été observée (consulter la section Caractéristiques de performance - Spécificité). La transition du traitement^{4,5} de la carbamazépine ou de l'acétate d'eslicarbazépine à l'oxcarbazépine (ou vice versa) peut entraîner des résultats faussement élevés ou faibles.

Se reporter au Chapitre **Caractéristiques de performance - Spécificité**. Les métabolites secondaires incluent le glucuronide de MHD et le dérivé dihydroxy d'oxcarbazépine DHD. Les niveaux de MHD-glucuronide et de DHD peuvent augmenter en cas d'insuffisance rénale et entraîner des résultats faussement élevés ou une interférence. Consulter la section **Valeurs attendues**.

La similitude structurelle du métabolite d'Oxcarbazépine avec des médicaments anti-épileptiques apparentés explique la réactivité croisée. Le médicament parent oxcarbazépine présente une réactivité croisée, mais n'est pas censé atteindre des niveaux cliniquement significatifs. La concentration d'Oxcarbazépine dans le sérum peut varier en fonction du comportement pharmacocinétique individuel de chaque patient et de l'heure de la prise de sang. Les taux minimum de concentration de la substance mère sont généralement $<1 \mu\text{g/ml}^2$. L'heure de la prise de sang relative à la dose préliminaire doit être contrôlée. Un prélèvement minimal avant le dosage matinal suivant est recommandé.

11 Valeurs attendues

Une plage de référence pour le contrôle thérapeutique (TDM) du métabolite d'Oxcarbazépine (MHD) n'a pas été bien établie. Une vaste plage de concentrations sériques MHD (3 à 35 $\mu\text{g/ml}$) a été observée (établie par les méthodes de référence) chez la plupart des patients traités à doses thérapeutiques d'oxcarbazépine^{6,7,8}. Des niveaux plus élevés ont été signalés chez les patients de pédiatrie (15 à 55 $\mu\text{g/ml}$)⁹. Les effets négatifs ont été plus communément observés à des concentrations supérieures à 30 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁰. Toute modification affectant la clairance de MHD, y compris la grossesse¹¹, la prise concomitante de médicaments activant les enzymes hépatiques ou une insuffisance rénale peuvent justifier un contrôle thérapeutique du médicament (TDM). Les interactions médicamenteuses doivent être surveillées, y compris celles avec les contraceptifs oraux^{12,13}. Des surdosages aigus de MHD ont été observés, atteignant approximativement 60 $\mu\text{g/ml}$ ^{14,15}. Les concentrations sériques du médicament parent et les métabolites secondaires peuvent également être élevés en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale¹⁶.

D'autres informations cliniques doivent être prises en compte. La plage de référence de concentrations médicamenteuses citée doit uniquement impliquer une limite inférieure au-dessous de laquelle une réponse thérapeutique a relativement peu de chances de se produire, et une limite supérieure au-dessus de laquelle une toxicité a une probabilité relativement élevée de se produire chez les populations spécifiques de patients étudiées. Généralement, les cliniciens utilisant des plages de référence de ce type doivent être informés qu'en raison de la variation

individuelle, les patients peuvent obtenir un bénéfice thérapeutique avec des concentrations médicamenteuses sériques hors de ces plages et peuvent présenter une toxicité avec des niveaux au-dessous de la limite inférieure de la plage de référence. L'heure de prélèvement doit être normalisée de sorte que les concentrations sériques minimales soient mesurées juste avant le dosage suivant, de préférence le matin.

12 Caractéristiques spécifiques de performance

Chaque laboratoire est responsable de la vérification des performances en utilisant les paramètres établis pour son propre analyseur. Les caractéristiques de performance suivantes ont été obtenues sur l'analyseur automatique de chimie clinique Beckman Coulter AU480®. Sauf indication contraire, la performance a été évaluée sur la base d'un rapport S:R de métabolite de 9:1.

Sensitivité

Limite de quantification (LDQ):

La LDQ de l'analyse ARK du métabolite d'Oxcarbazépine a été déterminée conformément à la directive CLSI EP17-A2 et définie comme la plus basse concentration pour laquelle on observe une précision inter-analyse et une récupération acceptables ($\leq 20\%$ CV avec une récupération de $\pm 15\%$). La LDQ a été fixée à 1,0 $\mu\text{g/ml}$, et peut dépendre de la performance spécifique de l'analyseur

Plage de mesures

La plage de mesure de l'analyse ARK du métabolite d'Oxcarbazépine s'étend de 1,0 à 37,0 $\mu\text{g/ml}$ sur la base des concentrations testées. Consigner les résultats inférieurs à cette plage ou inférieurs à la LDQ de l'analyseur fixée dans votre laboratoire. Consigner les résultats au-dessus de cette plage comme $>37,0 \mu\text{g/ml}$ ou tester un échantillon dilué ayant une concentration dans la plage de mesure.

Récupération

La récupération analytique sur la totalité des valeurs de la plage de mesure a été évaluée en ajoutant du métabolite d'Oxcarbazépine concentré à du sérum humain négativement testé pour le métabolite d'Oxcarbazépine. Le rapport S:R de chaque énantiomère était diversifié. La valeur moyenne de six (6) réplicats de métabolite d'Oxcarbazépine est représentée sous forme de tableau comme fonction du rapport d'énantiomère.

Concentration théorique (µg/ml)	Concentration moyenne récupérée (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

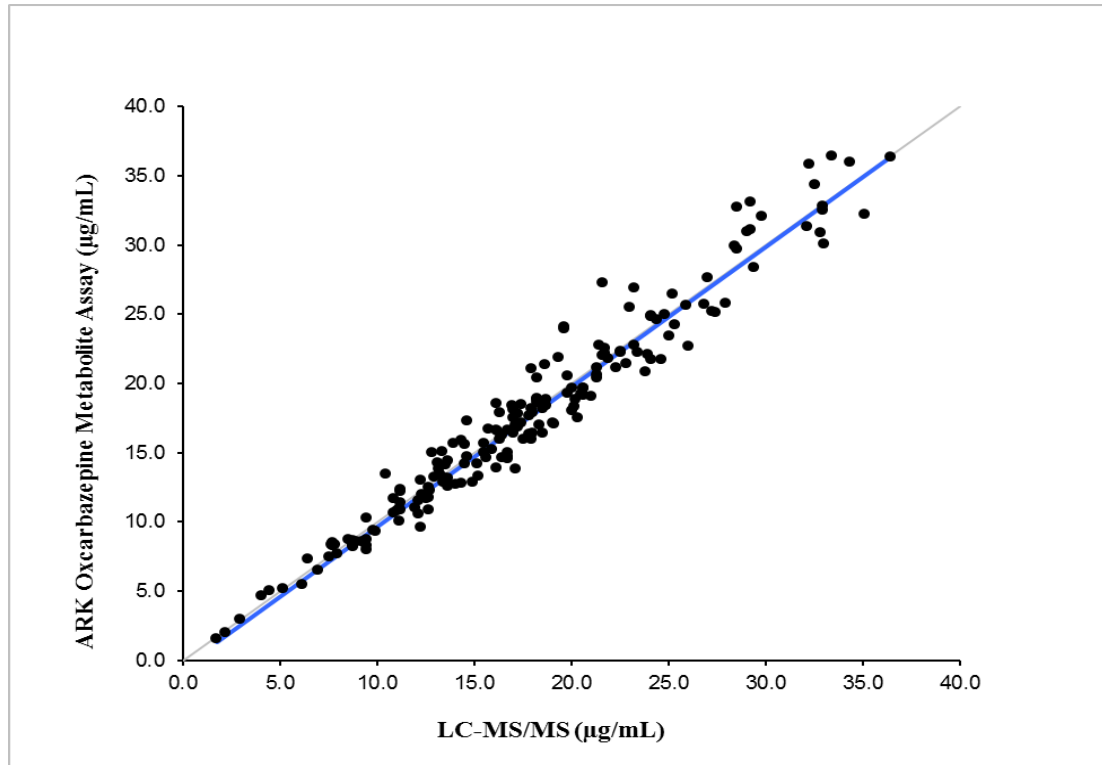
Linéarité

Les études de linéarité ont été effectuées conformément aux suggestions de la directive CLSI/NCCLS protocole EP6-A. Sur un échantillon de sérum préparé de 60,0 µg/ml on a effectué proportionnellement des dilutions avec du sérum humain négatif au métabolite d'Oxcarbazépine. Les concentrations de métabolite d'Oxcarbazépine étaient comprises entre 1,0 et 50,0 µg/ml. A des dilutions spécifiques, la linéarité a été considérée comme acceptable si la différence de pourcentage entre les valeurs par régression de 1^{er} et de 2^{ème} ordre prédites était de ±10% ou ≤ 0,20 µg/ml en-dessous de 2,0 µg/ml. Une relation linéaire a été démontrée entre 1,0 et 50,0 µg/ml ($y = 1.0388x - 0.0693$). Voir les résultats ci-dessous.

Valeur estimée (µg/ml)	Résultats (µg/ml)	Résultats prédits de 1er ordre	Résultats prédits de 2ème ordre	Différence
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 %

Comparaison des méthodes

Des études de corrélation ont été effectuées sur la base de la directive CLSI protocole EP9-A3. Les résultats issus de l'analyse ARK du métabolite d'Oxcarbazépine ont été comparés aux résultats obtenus avec la méthode LC-MS/MS. Les concentrations de métabolite d'Oxcarbazépine se situaient entre 1,7 µg/ml et 36,4 µg/ml. Les résultats de l'analyse de régression Passing-Bablok¹⁷ relatifs à l'étude figurent ci-dessous (avec une limite de confiance de 95%).



Pente	1,01	(de 0,98 à 1,04)
Ordonnée	- 0,38	(de -0,84 à 0,12)
Coefficient de corrélation (r^2)	0,95	(de 0,94 à 0,97)
Nombre d'échantillons	190	

Précision

La précision a été déterminée comme décrit dans la directive CLSI protocole EP5-A3 en utilisant des contrôles à trois niveaux et un pool de trois échantillons de sérum humain contenant du métabolite d'Oxcarbazépine. Chaque niveau a été évalué en quadruple, 2 fois par jour pendant 20 jours. Les deux cycles journaliers ont été effectués à deux heures d'intervalle au moins. L'écart type (SD) et le coefficient de variation (CV) en pourcent ont été calculés pendant le cycle, D'un jour à l'autre et en valeur totale. Critère d'acceptance: $\leq 10\%$ CV.

Echantillon	N	Moyenne ($\mu\text{g/ml}$)	Pendant le cycle		Chaque jour		Val. totales	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Contrôle ARK								
BAS	160	3,0	0,12	4,0	0,12	4,1	0,17	5,7
MOYEN	160	10,1	0,37	3,6	0,33	3,2	0,48	4,8
HAUT	160	30,2	0,99	3,3	1,19	3,9	1,54	5,1
Sérum humain								
BAS	160	3,1	0,12	3,9	0,12	4,0	0,17	5,5
MOYEN	160	10,1	0,38	3,8	0,36	3,6	0,55	5,5
HAUT	160	30,4	1,10	3,6	1,11	3,7	1,55	5,1

Substances interférentes

Des études d'interférence ont été effectuées sur la base de la directive CLSI/NCCLS protocole EP7-A2. Les concentrations élevées d'un point de vue clinique de substances potentiellement interférentes contenues dans le sérum à des taux connus de métabolite d'Oxcarbazépine (approximativement 3 et 30 µg/ml) ont été évaluées. Chaque échantillon a été évalué à l'aide de l'analyse ARK du métabolite de l'Oxcarbazépine, étayée par un contrôle du métabolite d'Oxcarbazépine dans le sérum. La mesure du métabolite d'Oxcarbazépine a donné une erreur de ≤10% sur la présence substances interférentes aux taux testés.

Substances interférentes	Concentration interférente	Récupération en pourcentage	
		3 µg/ml Métabolite d'Oxcarbazépine	30 µg/ml Métabolite d'Oxcarbazépine
Albumine humaine	12 g/dl	102,2	95,1
Bilirubine - conjuguée	70 mg/dl	108,6	100,2
Bilirubine – non conjuguée	70 mg/dl	102,7	92,4
Cholestérol	602 mg/dl	96,5	103,5
IgG humain	12 g/dl	93,1	93,1
Hémoglobine	1000 mg/dl	105,7	100,7
Facteur rhumatoïde	1000 UI/ml	101,0	103,9
Triglycérides	1000 mg/dl	96,6	94,3
Acide urique	30 mg/dl	107,5	95,5

Spécificité

Le MHD-Glucuronide et le dihydro-dihydroxy-carbamazépine (synonyme de dérivé dihydroxy d'oxcarbazépine ou DHD) sont des métabolites secondaires du métabolite de l'oxcarbazépine (MHD). L'oxcarbazépine et l'acétate d'eslicarbazépine sont des médicaments parents du MHD. La carbamazépine et ses métabolites (dihydro-carbamazépine et carbamazépine-époxyde) sont des composés structurellement similaires au MHD. Leur réactivité croisée a été testée aux concentrations indiquées en présence de MHD (20 µg/ml) dans le sérum. Les niveaux de MHD-glucuronide dans le sérum peuvent s'avérer supérieurs à ceux du MHD en cas d'insuffisance rénale¹⁶. Les niveaux de MHD-glucuronide et de DHD ne présentent pas de réactivité croisée.

Le médicament parent oxcarbazépine présentait une réactivité croisée de 22,2 % (comme l'acétate d'eslicarbazépine), bien que ni l'oxcarbazépine ni l'acétate d'eslicarbazépine ne soient censés être présents avec le MHD à un niveau significatif en raison d'une clairance rénale rapide. La

carbamazépine et ses métabolites présentait également une réactivité croisée dans l'essai ; la possibilité de co-traitement ou de transition du traitement doit être envisagée.

Métabolite	Taux testé (µg/ml)	Réactivité croisée en pourcentage-	Interférence en pourcentage
MHD-Glucuronide	20	1,6	1,6
	40	0,0	-0,1
	100	1,5	7,4
	200	1,0	10,5
(DHD) Dihydro-dihydroxy carbamazépine	5,0	-11,3	-2,9
Oxcarbazépine	20,0	22,2	22,6
Eslicarbazépine acetate	20,0	22,1	22,4
Carbamazépine	20,0	20,4	20,7
Dihydro – Carbamazépine	5,0	6,0	1,5
Carbamazépine-époxyde	10,0	13,6	6,9

Interférences médicamenteuses

D'autres anti-épileptiques ou des médicaments administrés en concomitance testés, n'ont pas présenté de réactivité croisée avec l'anticorps sélectif du métabolite d'Oxcarbazépine. Une concentration élevée de chaque composé a été ajoutée à du sérum humain normal présentant des taux connus de métabolite d'Oxcarbazépine (approximativement 3 et 30 µg/ml) et analysée avec un contrôle sérique du métabolite d'Oxcarbazépine. L'évaluation du métabolite d'Oxcarbazépine a donné une erreur ≤10% quant à la présence de composés du médicament aux taux testés.

Composé	Taux testé (µg/ml)	Récupération en pourcentage	
		3 µg/ml métabolite d'Oxcarbazépine	30 µg/ml métabolite d'Oxcarbazépine
Acétaminophène	200	95,6	97,1
Acétazolamide	100	99,9	90,3
Acide acétylsalicylique	1000	95,1	96,0
Amikacine	100	91,7	92,3
Amitriptyline	10	105,1	101,1
Amoxapine	10	99,3	98,0
Amphotéricine B	100	93,6	93,2
Ampicilline	100	96,5	100,2
Acide ascorbique	100	92,8	91,1
Baclofène	100	91,1	93,7
Bupropion	10	109,6	98,8
Caféine	100	98,3	91,7
Chloramphénicol	250	94,0	90,3
Chlorpromazine	10	98,3	99,7
Citalopram	10	102,9	99,3
Clobazam	100	98,3	103,2
Clonazépan	10	104,6	99,2
Cyclosporine A	40	91,2	90,2
Diazépan	20	103,1	100,3
Digoxine	10	97,3	97,0
Doxépine	10	107,4	102,9
Erythromycine	200	94,5	94,7
Ethanol	4000 (0,4%)	91,6	100,7
Ethotoïne	100	98,4	96,2
Ethosuximide	250	103,2	104,9
Felbamate	250	93,0	93,8
Fluoxétine	20	98,1	99,2
Furosémide	100	95,2	93,1

Composé	Taux testé (µg/ml)	Récupération en pourcentage	
		3 µg/ml métabolite d'Oxcarbazépine	30 µg/ml métabolite d'Oxcarbazépine
Gentamicine	100	95,8	91,5
Halopéridol	10	101,2	97,3
Ibuprofène	500	103,3	91,8
Imipramine	10	109,4	100,4
Kanamycine A	200	93,8	109,0
Gabapentine	200	92,2	104,3
Lamotrigine	400	91,5	97,9
Lévétiracétam	400	97,7	94,7
Lidocaïne	100	96,8	97,7
Lincomycine	1000	90,7	100,4
Méphénytoïne	100	100,7	97,3
Mésoridazine	10	97,8	99,3
Méthicilline	250	93,5	96,2
Naproxène	600	102,2	95,7
Néomycine	1000	95,6	102,9
Niacine	100	93,0	93,9
Nitrazépan	20	106,3	98,5
Nortriptyline	10	104,6	102,0
Olanzapine	10	105,8	100,5
Paroxétine	10	96,7	98,3
2-phényl-2-éthyl-malonamide (PEMA)	1000	94,6	93,9
Pénicilline V	100	95,4	93,8
Perphénazine	50	105,2	100,9
Phénobarbital	200	90,2	94,5
Phénytoïne	200	100,1	99,6
Prégabaline	200	91,5	90,2
Primidone	100	95,0	92,4
Procaïnamide	100	93,3	92,4
Prochloropérazine	10	105,2	101,6
Ranitidine	100	102,1	100,6
Rifampine	100	93,3	92,7
Rispéridone	10	100,6	97,7
Sertraline	100	98,9	93,4
Spectinomycine	100	97,2	97,9
Stiripentole	100	93,8	99,7
Sulfaméhoazole	400	98,4	97,5
Théophylline	200	100,5	100,8
Thioridazine	10	103,9	98,0
Tobramycin	100	94,5	101,3
Tiagabine	200	92,1	93,5
Topiramate	250	92,8	91,7
Triméthoprim	40	101,2	93,6

Composé	Taux testé (µg/ml)	Récupération en pourcentage	
		3 µg/ml métabolite d'Oxcarbazépine	30 µg/ml métabolite d'Oxcarbazépine
Acide valproïque	600	92,7	93,0
Vancomycine	250	101,3	92,6
Vigabatrine	150	103,2	96,9
Zonisamide	400	92,1	91,4

13 Références bibliographiques

1. Trileptal[®] 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[®] 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 Marques déposées

ARKTM est une marque déposée de ARK Diagnostics, Inc.

Toutes les autres marques et produits sont des marques commerciales appartenant à leurs compagnies respectives.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Imprimé aux USA
Révisé en février 2017
1600-0382-00FR Rev 03