


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












Bitte lesen Sie diese Packungsbeilage für den ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay von ARK Diagnostics, Inc. vor der Verwendung sorgfältig durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen. Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse kann nicht garantiert werden, wenn die Anweisungen in der Packungsbeilage nicht beachtet werden.

### **Kundenservice**

 **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

 **EC REP**  
 Emergo Europe  
 Prinsessegracht 20  
 2514 AP Den Haag  
 Niederlande

### **Verwendete Symbole**

	Chargenbezeichnung	 JJJJ-MM-TT	Verwendbar bis / Verfallsdatum
	Bestellnummer		Hersteller
	Autorisierte EU Vertretung		CE Kennzeichnung
	In-vitro diagnostisches Medizinprodukt		Temperaturbeschränkung
	Siehe Gebrauchsanweisung	 	Reagenz 1/ Reagenz 2
<b>Rx Only</b>	Verschreibungspflichtig		

## 1 Name

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

## 2 Verwendungszweck

Der ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay ist ein homogener Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung des Oxcarbazepin-Metaboliten in Humanserum mit automatischen klinisch-chemischen Analysensystemen. Die Messergebnisse werden zur Überwachung der Oxcarbazepin-Metabolit-Spiegel verwendet, um eine angemessene Therapie zu gewährleisten.

Achtung: Laut US-Bundesgesetz darf dieses Produkt nur durch zugelassene Fachkräfte oder auf deren Anordnung verkauft werden.

## 3 Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Oxcarbazepin [10, 11-dihydro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamid] und Eslicarbazepin-Acetat [(S)-10-acetoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid] sind sogenannte Prodrugs, die zu einem aktiven Metaboliten (10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid) verstoffwechselt werden. Der Oxcarbazepin-Metabolit wird häufig auch als 10-Monohydroxyderivat (MHD) bzw. als Licarbazepin bezeichnet. Oxcarbazepin (*Trileptal*, Novartis)<sup>1</sup> wird zu zwei Enantiomeren (S)-MHD und (R)-MHD im Verhältnis von etwa 4:1 metabolisiert.<sup>2</sup>

Eslicarbazepinacetat (*Aptiom*, Sunovion Pharmaceuticals)<sup>3</sup> wird als Zusatztherapie für die Behandlung von partiellen epileptischen Anfällen bei Erwachsenen verschrieben. Die chemische Verbindung von Eslicarbazepinacetat ist [(S)-10-Acetoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid]. Der Metabolismus von Eslicarbazepin-Acetat zu (S)-MHD wird begünstigt, so dass das Metaboliten-Verhältnis von (S)-MHD zu (R)-MHD etwa 19:1 beträgt.

## 4 Grundlagen des Verfahrens

Der ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay ist ein homogener Enzymimmunoassay, bei dem der Wirkstoff in der Probe mit Oxcarbazepin-Metabolit, das mit dem Enzym Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase (G6PDH) gekoppelt wurde, um Antikörper-Bindungsstellen konkurriert. Je mehr Antikörper der mit G6PDH gekoppelte Oxcarbazepin-Metabolit bindet, desto mehr sinkt die Enzymaktivität. Ist dagegen Wirkstoff in der Probe vorhanden, steigt die Enzymaktivität. Sie ist direkt proportional zur

Wirkstoffkonzentration. Das aktive Enzym wandelt das Koenzym Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) zu NADH um, das spektralphotometrisch als Änderung der Extinktionsrate gemessen wird. Das endogene Serum G6PDH hat keinen störenden Einfluss auf die Ergebnisse, da das Koenzym NAD lediglich mit dem bakteriellen Enzym interagiert.

## 5 Reagenzien

Bestellnummer	Produktbeschreibung	Größe / Volumen
5032-0001-00	<b>ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay</b> <b>Reagenz R1 – Antikörper/Substrat</b> Polyklonale Kaninchen-Antikörper für Oxcarbazepin-Metabolit, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, Rinderserumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 28 mL
	<b>Reagenz R2 – Enzym</b> Mit bakteriellem G6PDH gekoppelter Oxcarbazepin-Metabolit, Puffer, Rinderserumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 14 mL

### Handhabung und Lagerung der Reagenzien

ARK Oxcarbazepine Metabolite Testreagenzien werden als gebrauchsfertige Lösungen geliefert und können direkt aus dem Kühlschrank verwendet werden. Sind die Reagenzien nicht in Gebrauch, müssen sie bei 2-8°C aufrecht und mit fest verschlossenem Schraubverschluss gelagert werden. Werden die Reagenzien gemäß Anweisung gelagert, sind sie bis zum Verfallsdatum auf dem Etikett stabil. Frieren Sie die Reagenzien nicht ein. Vermeiden Sie eine längere Einwirkung von Temperaturen über 32°C. **Eine unsachgemäße Lagerung der Reagenzien kann die Leistung des Assays beeinflussen.**

ARK Oxcarbazepine Metabolite Produkte enthalten ≤0.09% Natriumazid. Als Vorsichtsmaßnahme sollten alle betroffenen Leitungen, auch die der verwendeten Instrumente, mit ausreichend Wasser gespült werden, um eine mögliche Ansammlung von explosiven Metallaziden zu verhindern. Die weiteren Testkomponenten erfordern keinerlei besondere Handhabung.

## 6 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Zur in-vitro-diagnostischen Anwendung. Gebrauch nur gemäß Anweisung.

- Reagenzien **R1** und **R2** werden als zusammengehörendes Set geliefert und sollten nicht mit Reagenzien aus anderen Chargen gemischt werden.
- Die Reagenzien enthalten  $\leq 0.09\%$  Natriumazid.

## 7 Probenabnahme und Vorbereitung für die Analyse

- Als Probenmaterial wird Serum benötigt. Eine Talspiegelprobe (vor Verabreichung einer Dosis) im Steady State gilt im Allgemeinen als konsistenteste Probe für das Therapeutische Drug Monitoring (TDM). Die Zeit der Blutabnahme nach der letzten Dosis sollte notiert werden.
- Die Blutabnahme sollte mit Sammelröhrchen erfolgen, die für das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) geeignet sind.
- Vermeiden Sie Schaumbildung sowie wiederholtes Einfrieren und Auftauen, um die Probenintegrität vom Zeitpunkt der Abnahme bis zum Zeitpunkt der Analyse zu gewährleisten.
- Fibrin, rote Blutkörperchen und andere Partikel können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Sorgen Sie daher für eine ausreichende Zentrifugierung.
- Zentrifugierte Proben können bei 2 bis 8°C bis zu einer Woche gelagert werden. Verzögert sich die Messung um mehr als eine Woche, können die Proben eingefroren (bei  $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ) und bis zu vier Wochen gelagert werden. Achten Sie darauf, die Anzahl der Einfrier- und Auftauzyklen auf ein Minimum zu beschränken.
- **Behandeln Sie alle Patientenproben als potentiell infektiöses Material.**

## 8 Testverfahren

### Mitgeliefertes Material

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

### Benötigtes Material – separat erhältlich

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

Qualitätskontrollen – ARK Oxcarbazepine Metabolite Control – **REF** 5032-0003-00

### Geräte

Die Reagenzien **R1** und **R2** müssen vor der Verwendung eventuell in gerätespezifische Reagenzbehälter umgefüllt werden. Vermeiden Sie eine Kreuzkontamination von **R1** und **R2**.

## **Testabfolge**

Informationen zur Testdurchführung bzw. zur Kalibrierung des Assays finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch.

## **Kalibration**

Führen Sie mit Hilfe der ARK Oxcarbazepine Metabolite Kalibratoren A, B, C, D, E und F eine vollständige 6-Punkt-Kalibration durch. Messen Sie dabei jeden Kalibrator doppelt. Überprüfen Sie die Kalibrationskurve mit mindestens zwei Qualitätskontrollkonzentrationen entsprechend Ihrem laborspezifischen Plan zur Qualitätssicherung. CAL A gilt dabei als Kalibrationsleerwert.

Kalibrieren Sie erneut, wenn Sie eine neue Reagenzcharge verwenden oder wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle es erfordern (siehe Abschnitt **Qualitätskontrolle**). Für die Validierung einer neuen Kalibrationskurve sind akzeptable Ergebnisse der Qualitätskontrolle erforderlich. Wenn Sie einen neuen Satz Reagenzien mit derselben Chargennummer verwenden, validieren Sie den Test durch Analyse der Kontrollen.

Aufgrund der vorliegenden Daten ist eine Kalibrationsstabilität von bis zu 15 Tagen zu erwarten.

## **Quality Control (QC)**

Jedes Labor sollte ein Qualitätskontrollverfahren für den ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay festlegen. Alle Vorgaben der Qualitätskontrolle und alle Messungen sollten unter Berücksichtigung der lokalen Landes- bzw. Bundesvorschriften oder Akkreditierungsanforderungen durchgeführt werden. Bevor Sie die Patientenergebnisse weiterleiten, stellen Sie sicher, dass die Qualitätskontroll-Ergebnisse die Akzeptanzkriterien erfüllen.

Gute Laborpraxis sieht die Messung von mindestens zwei Kontrollkonzentrationen (unterer bzw. oberer medizinischer Entscheidungspunkt) an jedem Tag vor, an dem Patientenproben gemessen werden bzw. jedes Mal, wenn eine Kalibration durchgeführt wird. Überwachen Sie die Kontrollwerte auf mögliche Trends oder Verschiebungen. Wenn Sie Trends bzw. Verschiebungen erkennen oder wenn eine Wiederfindung innerhalb des definierten Kontrollbereichs nicht möglich ist, überprüfen Sie alle Betriebsparameter entsprechend Ihrer laborspezifischen Qualitätskontrollverfahren. Zur weiteren Unterstützung kontaktieren Sie unseren Kundenservice.

## **Protokoll für die manuelle Verdünnung**

Um Medikamentenspiegel in Proben über der oberen Bestimmungsgrenze zu ermitteln, verdünnen Sie die Probe mit dem Null-Kalibrator (CAL A), um

eine Konzentration innerhalb des Messbereichs zu erhalten. Multiplizieren Sie das Messergebnis mit dem Verdünnungsfaktor.

$$\text{Manueller Verdünnungsfaktor} = \frac{(\text{Volumen der Probe} + \text{Volumen von CAL A})}{\text{Volumen der Probe}}$$

## 9 Messergebnisse

Geben Sie Ihre Messergebnisse in µg/mL oder µmol/L an. Um Ergebnisse von µg/mL in µmol/L Oxcarbazepin-Metabolit umzurechnen, multiplizieren Sie das Ergebnis in µg/mL mit dem Faktor 3.933. Der mit diesem Assay erzielte Oxcarbazepin-Metabolit-Wert sollte im Zusammenhang mit zusätzlichen klinischen Informationen verwendet werden. Sollten Fehlermeldungen auftreten, konsultieren Sie das gerätespezifische Benutzerhandbuch.

Bei den meisten Patienten, die mit therapeutischen Dosen von Oxcarbazepin<sup>7,8</sup> behandelt wurden, war ein breites Spektrum von MHD Serumkonzentrationen (3-35 µg/mL<sup>9</sup>) zu beobachten. Der Referenzbereich der beschriebenen Analyt-Konzentrationen impliziert lediglich eine untere Grenze, unter der ein therapeutischer Erfolg relativ unwahrscheinlich ist bzw. eine obere Grenze, über der eine Toxizität bei den untersuchten Patientenpopulationen relativ wahrscheinlich ist. **Siehe Abschnitt Erwartete Werte.**

## 10 Grenzen des Verfahrens

Dieser Assay ist ausschließlich für die Verwendung im Serum gedacht. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt **Probenentnahme und Vorbereitung für die Analyse**. In der Praxis hat sich bewährt, einheitlich die gleiche Methode (und das gleiche Probenmaterial) für jeden Patienten zu verwenden, da es zwischen verschiedenen Methoden potentielle Unterschiede geben kann. Weitere Informationen finden Sie im folgenden Abschnitt **Erwartete Werte**.

Serumproben von Patienten, die mit Eslicarbazepinacetat therapiert werden, wurden nicht weiterführend gemessen. Verschiedene Enantiomer-Verhältnisse von (S)-MHD zu (R)-MHD wurden mit dem ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay untersucht. Individuelle Serumproben von Patienten, die mit Oxcarbazepin therapiert wurden, können ein Metabolit-Verhältnis S:R von 4:1 aufweisen, während Serumproben von Patienten in Eslicarbazepinacetat-Therapie ein S:R Verhältnis von 19:1 zeigen.

Es wurde beobachtet, dass Eslicarbazepin-Acetat und Carbamazepin kreuzreagieren (siehe Abschnitt **Leistungsmerkmale – Spezifität**). Eine

Therapie-Umstellung<sup>4,5</sup> von Carbamazepin bzw. Eslicarbazepin-Acetat auf Oxcarbazepin (oder umgekehrt) kann zu fälschlich erhöhten oder erniedrigten Ergebnissen führen.

Siehe Abschnitt **Leistungsmerkmale – Spezifität**. Zu den sekundären Metaboliten gehören MHD und DHD, das Dihydroxyderivat von Oxcarbazepin. Die Werte für MHD-Glucuronid und DHD können bei einer Nierenfunktionsstörung ansteigen und zu fälschlich erhöhten Ergebnissen bzw. Interferenzen führen. Siehe dazu auch den Abschnitt **Erwartete Werte**.

Die strukturelle Ähnlichkeit des Oxcarbazepin-Metaboliten zu verwandten antiepileptischen Medikamenten liefert die Erklärung für die Kreuzreaktivität. Die Muttersubstanz Oxcarbazepin kreuzreagiert, klinisch signifikante Werte sind jedoch nicht zu erwarten. Die Konzentration von Oxcarbazepin in Serum kann entsprechend der individuellen Pharmakokinetik einzelner Patienten und dem Zeitpunkt der Blutentnahme variieren. Die Talspiegel der Muttersubstanz liegen in der Regel bei  $<1 \mu\text{g/mL}^2$ . Der Zeitpunkt der Blutabnahme in Relation zur vorherigen Dosis sollte überwacht werden. Es wird empfohlen, eine Talspiegelprobe, also eine Probe vor der nächsten Dosis, abzunehmen. Empfohlen wird die Abnahme einer Talspiegel-Probe vor der Dosis am folgenden Morgen.

## 11 Erwartete Werte

Für den Oxcarbazepin-Metaboliten (MHD) existiert bislang kein fest etablierter therapeutischer Bereich. Bei den meisten Patienten, die mit therapeutischen Dosen von Oxcarbazepin<sup>6,7,8</sup> behandelt wurden, war ein breites Spektrum von MHD Serumkonzentrationen (3-35  $\mu\text{g/mL}$ ) zu beobachten (mit den entsprechenden Referenzmethoden). Bei pädiatrischen Patienten wurden höhere Konzentrationen (15-55  $\mu\text{g/mL}$ )<sup>9</sup> beobachtet. Unerwünschte Wirkungen wurden eher bei Konzentrationen über 30  $\mu\text{g/mL}$  beobachtet.<sup>10</sup> Änderungen, die die MHD Clearance beeinflussen können, einschließlich einer Schwangerschaft<sup>11</sup>, der gleichzeitigen Einnahme von leberenzyminduzierenden Medikamenten oder einer Niereninsuffizienz können die Durchführung eines Therapeutischen Drug Monitoring rechtfertigen. Dabei sollten auch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, insbesondere mit oralen Kontrazeptiva berücksichtigt werden.<sup>12,13</sup> Akute Überdosierungen wurden beobachtet bei MHD-Werten von etwa 60  $\mu\text{g/mL}$ .<sup>14,15</sup> Im Fall einer Überdosis oder Nierenfunktionsstörung können die Serumkonzentrationen der Muttersubstanz und der Sekundärmetaboliten ebenfalls erhöht sein.<sup>16</sup>

Zusätzliche klinischen Informationen sollten berücksichtigt werden. Der Referenzbereich der beschriebenen Analyt-Konzentrationen impliziert lediglich eine untere Grenze, unter der ein therapeutischer Erfolg relativ

unwahrscheinlich ist bzw. eine obere Grenze, über der eine Toxizität bei den untersuchten Patientenpopulationen relativ wahrscheinlich ist. Im Allgemeinen sollten Klinikärzte beachten, dass Patienten aufgrund individueller Variationen einen therapeutischen Nutzen auch aus Serumkonzentrationen außerhalb dieser Bereiche ziehen können oder Toxizität auch bei Spiegeln unterhalb der Untergrenze des Referenzbereichs auftreten kann. Der Zeitpunkt der Probenabnahme sollte so standardisiert werden, dass die Serum-Talspiegel direkt vor der nächsten Medikamentengabe gemessen werden, vorzugsweise am Morgen.

## 12 Spezifische Leistungsmerkmale

Jedes Labor ist eigenverantwortlich für die Überprüfung der Leistungsmerkmale mit den für das laborspezifische Analysensystem festgelegten Parametern. Die folgenden Leistungsmerkmale wurden auf einem klinisch-chemischen Analysensystem vom Typ Beckman Coulter AU480<sup>®</sup> ermittelt. Sofern nicht anders angegeben, wurde ein S:R Verhältnis von 9:1 bei der Leistungsbeurteilung zugrundegelegt.

### **Sensitivität**

#### Bestimmungsgrenze (LOQ):

Die Bestimmungsgrenze des ARK Oxcarbazepine Metabolite Assays wurde gemäß CLSI EP17-A2 Protokoll bestimmt. Sie wird definiert als die niedrigste Konzentration, für die eine akzeptable Inter-Assay Präzision und Wiederfindung ermittelt werden kann ( $\leq 20\%$  CV bei  $\pm 15\%$  Wiederfindung). Die Bestimmungsgrenze wurde bei  $1.0 \mu\text{g/mL}$  festgelegt. Sie ist abhängig von der gerätespezifischen Leistung.

### **Messbereich**

Der Messbereich des ARK Oxcarbazepine Metabolite Assays liegt zwischen  $1.0$  und  $37.0 \mu\text{g/mL}$ , basierend auf den getesteten klinischen Konzentrationen. Ergebnisse unterhalb dieses Bereiches werden als  $<1.0 \mu\text{g/mL}$  angegeben oder als kleiner der in Ihrem Labor festgelegten gerätespezifischen unteren Bestimmungsgrenze. Geben Sie Ergebnisse über diesem Bereich als  $>37.0 \mu\text{g/mL}$  an oder messen Sie eine verdünnte Probe mit einer Konzentration innerhalb des Messbereichs.

### **Wiederfindung**

Die analytische Wiederfindung über den gesamten Messbereich wurde ermittelt durch Zugabe von konzentriertem Oxcarbazepin-Metabolit zu wirkstoff-freiem Humanserum. Das Enantiomeren-Verhältnis S:R wurde



dabei variiert. Der Mittelwert von sechs (6) Wiederholungsmessungen des Oxcarbazepin-Metabolits wurde als Wert des jeweiligen Enantiomeren-Verhältnisses in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Theoretische Konzentration (µg/mL)	Mittlere wiedergefundene Konzentration (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

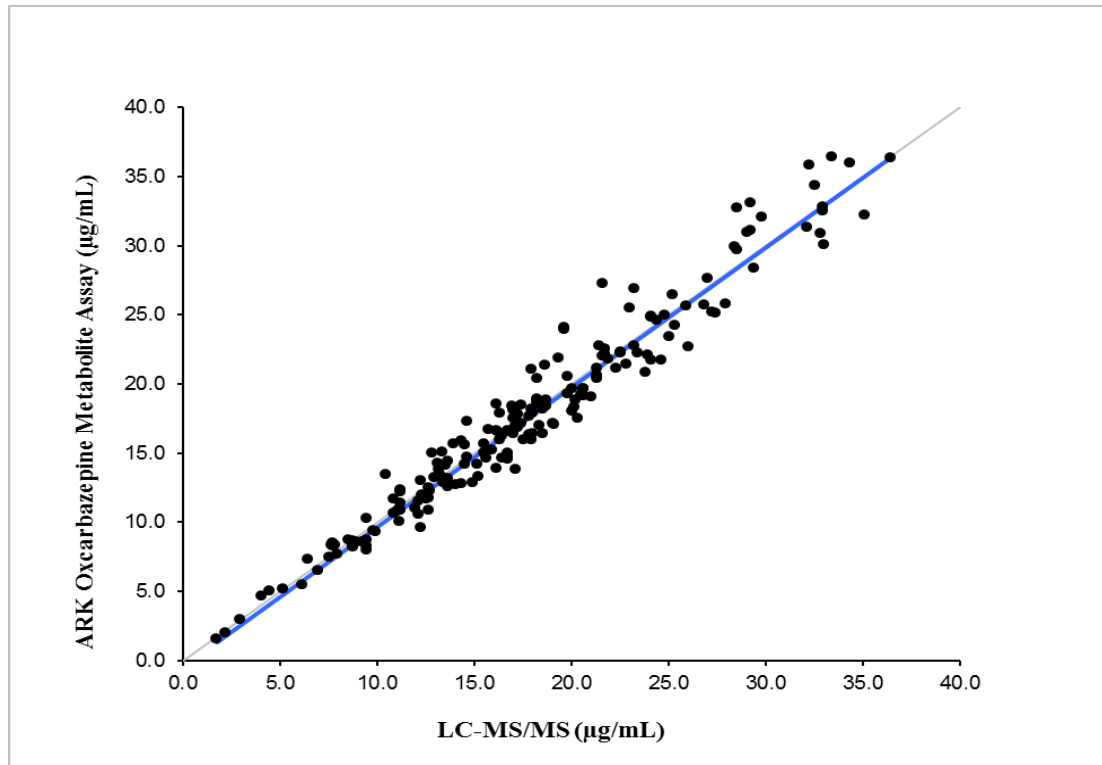
### Linearität

Linearitätsstudien wurden gemäß den Empfehlungen des CLSI/NCCLS Protokolls EP6-A durchgeführt. Eine Serumprobe von 60.0 µg/mL wurde vorbereitet und proportional mit wirkstoff-freiem Humanserum verdünnt. Die gemessenen Oxcarbazepin-Metabolit-Konzentrationen lagen zwischen 1.0 und 50.0 µg/mL. Die Linearität der spezifischen Verdünnungen galt als akzeptabel, wenn die prozentuale Differenz zwischen den prognostizierten Regressionswerten 1. und 2. Ordnung bei ±10% oder ≤0.20 µg/mL unter 2.0 µg/mL lagen. Zwischen 1.0 und 50.0 µg/mL wurde eine lineare Relation festgestellt ( $y = 1.0388x - 0.0693$ ). Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Geschätzter Wert (µg/mL)	Ergebnisse (µg/mL)	Prognostizierte Ergebnisse 1. Ordnung (µg/mL)	Prognostizierte Ergebnisse 2. Ordnung (µg/mL)	Differenz
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 %

## Methodenvergleich

Korrelationsstudien wurden gemäß CLSI Protokoll EP9-A3 durchgeführt. Die Ergebnisse des ARK Oxcarbazepine Metabolite Assays wurden mit Ergebnissen einer LC-MS/MS-Methode verglichen. Die Oxcarbazepin-Metabolit-Konzentrationen lagen zwischen 1.7 µg/mL und 36.4 µg/mL. Die Ergebnisse der Passing-Bablok<sup>17</sup> Regressionsanalyse für die Studie können wie folgt zusammengefasst werden (mit einem Vertrauensbereich von 95%).



Steigung	1.01	(0.98 to 1.04)
Schnittpunkt der y-Achse	- 0.38	(-0.84 to 0.12)
Korrelationskoeffizient ( $r^2$ )	0.95	(0.94 to 0.97)
Probenanzahl	190	

## Präzision

Die Präzision wurde gemäß CLSI Protokoll EP5-A3 ermittelt. Für die Studie wurden Tri-Level Kontrollen und drei gepoolte Humanserumproben mit Oxcarbazepin-Metabolit verwendet. Jeder Level wurde in

Vierfachbestimmung zweimal täglich über 20 Tage gemessen. Zwischen den Messläufen eines Tages lagen mindestens zwei Stunden. Die Präzisionen innerhalb eines Laufes (Within Run), von Tag zu Tag und die Gesamtpräzision sowie deren Variationskoeffizienten (VK) in % wurden berechnet. Akzeptanzkriterium:  $\leq 10\%$  VK.

Probe	N	Mittelwert ( $\mu\text{g/mL}$ )	Within Run		Von Tag zu Tag		Gesamt	
			SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
ARK Kontrolle								
LOW	160	3.0	0.12	4.0	0.12	4.1	0.17	5.7
MID	160	10.1	0.37	3.6	0.33	3.2	0.48	4.8
HIGH	160	30.2	0.99	3.3	1.19	3.9	1.54	5.1
Humanserum								
LOW	160	3.1	0.12	3.9	0.12	4.0	0.17	5.5
MID	160	10.1	0.38	3.8	0.36	3.6	0.55	5.5
HIGH	160	30.4	1.10	3.6	1.11	3.7	1.55	5.1

### Störende Substanzen

Bei den durchgeführten Interferenzstudien diente das CLSI/NCCLS Protokoll EP7-A2 als Richtlinie. Klinisch hohe Konzentrationen der folgenden, potentiell störenden Substanzen mit bekannten Oxcarbazepin-Metabolit-Konzentrationen (ca. 3 und 30  $\mu\text{g/mL}$ ) wurden in Serum gemessen. Jede Probe wurde mit dem ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay und einer zusätzlichen Oxcarbazepin-Metabolit Serumkontrolle analysiert. Die Oxcarbazepin-Metabolit-Bestimmungen zeigten Abweichungen von  $\leq 10\%$  in Gegenwart der getesteten störenden Substanzen.

Störende Substanz	Störsubstanz Konzentration	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Oxcarbazepin-Metabolit	30 µg/mL Oxcarbazepin-Metabolit
Humanalbumin	12 g/dL	102.2	95.1
Bilirubin – konjugiert	70 mg/dL	108.6	100.2
Bilirubin - unkonjugiert	70 mg/dL	102.7	92.4
Cholesterol	602 mg/dL	96.5	103.5
Human IgG	12 g/dL	93.1	93.1
Hämoglobin	1000 mg/dL	105.7	100.7
Rheumafaktor	1000 IU/mL	101.0	103.9
Triglyzeride	1000 mg/dL	96.6	94.3
Harnsäure	30 mg/dL	107.5	95.5

### Spezifität

MHD-Glucuronid und Dihydro-Dihydroxy-Carbamazepin (synonym mit dem Dihydroxyderivat von Oxcarbazepin bzw. DHD) sind Sekundär-Metaboliten des Oxcarbazepin-Metaboliten (MHD). Carbamazepin und dessen Metaboliten (Dihydro-Carbamazepin und Carbamazepin-Epoxid) sind strukturell ähnliche Verbindungen wie MHD. Alle Substanzen wurden in Gegenwart von MHD (20 µg/mL) in Serum und in den angegebenen Konzentrationen auf Kreuzreaktivität getestet. Bei Nierenfunktionsstörungen können MHD-Glucuronid-Spiegel in Serum höher sein als MHD-Spiegel<sup>16</sup>. MHD-Glucuronid- und DHD-Spiegel kreuzreagieren nicht.

Die Kreuzreaktivität der Muttersubstanz Oxcarbazepin lag bei 22,2% (ebenso die von Eslicarbazepin-Acetat), obwohl weder Oxcarbazepin noch Eslicarbazepin-Acetat aufgrund ihrer schnellen renalen Clearance gleichzeitig mit MHD in signifikanten Konzentrationen vorliegen sollten. Auch Carbamazepin und dessen Metaboliten kreuzreagierten mit dem Assay; die Möglichkeit einer Co-Therapie sollte in Betracht gezogen werden.

Metabolit	Konzentration (µg/mL)	Prozent Kreuzreaktivität	Prozent Interferenz
MHD-Glucuronid	20	1.6	1.6
	40	0.0	-0.1
	100	1.5	7.4
	200	1.0	10.5
(DHD) Dihydro-Dihydroxy-Carbamazepin	5.0	-11.3	-2.9
Oxcarbazepin	20.0	22.2	22.6
Eslicarbazepin-acetat	20.0	22.1	22.4
Carbamazepin	20.0	20.4	20.7
Dihydro-Carbamazepin	5.0	6.0	1.5
Carbamazepin-Epoxid	10.0	13.6	6.9

#### Störung durch andere Medikamente

Andere antiepileptische oder zusätzlich verabreichte Medikamente zeigten keine Kreuzreaktivität mit dem Oxcarbazepin-Metabolit-spezifischen Antikörper. Normales Humanserum mit bekannten Oxcarbazepin-Metabolit-Konzentrationen (ca. 3 bzw. 30 µg/mL) wurde mit einer hohen Konzentration der folgenden Substanzen versetzt und zusammen mit einer Oxcarbazepin-Metabolit-Serumkontrolle analysiert. Die Messung des Oxcarbazepin-Metabolits führte in Gegenwart dieser Substanzen bei den gemessenen Konzentrationen zu einer Abweichung von ≤10%.

Substanz	Konzentration (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Oxcarbazepin- Metabolit	30 µg/mL Oxcarbazepin- Metabolit
Acetaminophen	200	95.6	97.1
Acetazolamid	100	99.9	90.3
Acetylsalicylsäure	1000	95.1	96.0
Amikacin	100	91.7	92.3
Amitriptylin	10	105.1	101.1
Amoxapin	10	99.3	98.0
Amphotericin B	100	93.6	93.2
Ampicillin	100	96.5	100.2
Ascorbinsäure	100	92.8	91.1
Baclofen	100	91.1	93.7
Bupropion	10	109.6	98.8
Coffein	100	98.3	91.7
Chloramphenicol	250	94.0	90.3
Chlorpromazin	10	98.3	99.7
Citalopram	10	102.9	99.3
Clobazam	100	98.3	103.2
Clonazepam	10	104.6	99.2
Cyclosporin A	40	91.2	90.2
Diazepam	20	103.1	100.3
Digoxin	10	97.3	97.0
Doxepin	10	107.4	102.9
Erythromycin	200	94.5	94.7
Ethanol	4000 (0.4%)	91.6	100.7
Ethotoin	100	98.4	96.2
Ethosuximid	250	103.2	104.9
Felbamat	250	93.0	93.8
Fluoxetin	20	98.1	99.2
Furosemid	100	95.2	93.1
Gentamicin	100	95.8	91.5
Haloperidol	10	101.2	97.3
Ibuprofen	500	103.3	91.8
Imipramin	10	109.4	100.4
Kanamycin A	200	93.8	109.0
Gabapentin	200	92.2	104.3
Lamotrigin	400	91.5	97.9
Levetiracetam	400	97.7	94.7
Lidocain	100	96.8	97.7
Lincomycin	1000	90.7	100.4
Mephenytoin	100	100.7	97.3
Mesoridazin	10	97.8	99.3
Methicillin	250	93.5	96.2
Naproxen	600	102.2	95.7
Neomycin	1000	95.6	102.9
Niacin	100	93.0	93.9
Nitrazepam	20	106.3	98.5

Substanz	Konzentration (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Oxcarbazepin- Metabolit	30 µg/mL Oxcarbazepin- Metabolit
Nortriptylin	10	104.6	102.0
Olanzapin	10	105.8	100.5
Paroxetin	10	96.7	98.3
2-phenyl-2-ethyl- malonamid (PEMA)	1000	94.6	93.9
Penicillin V	100	95.4	93.8
Perphenazin	50	105.2	100.9
Phenobarbital	200	90.2	94.5
Phenytoin	200	100.1	99.6
Pregabalin	200	91.5	90.2
Primidone	100	95.0	92.4
Procainamid	100	93.3	92.4
Prochloroperazin	10	105.2	101.6
Ranitidin	100	102.1	100.6
Rifampin	100	93.3	92.7
Risperidon	10	100.6	97.7
Sertralin	100	98.9	93.4
Spectinomycin	100	97.2	97.9
Stiripentol	100	93.8	99.7
Sulfamethoxazol	400	98.4	97.5
Theophyllin	200	100.5	100.8
Thioridazin	10	103.9	98.0
Tobramycin	100	94.5	101.3
Tiagabin	200	92.1	93.5
Topiramat	250	92.8	91.7
Trimethoprim	40	101.2	93.6
Valproinsäure	600	92.7	93.0
Vancomycin	250	101.3	92.6
Vigabatrin	150	103.2	96.9
Zonisamid	400	92.1	91.4

## 13 Referenzen

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 healthy 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 **Markenzeichen**

**ARK**<sup>TM</sup> ist ein Markenzeichen von ARK Diagnostics, Inc.  
Alle anderen Marken- oder Produktnamen sind Markenzeichen der entsprechenden Markeninhaber.



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

Gedruck in den USA  
Überarbeitet Februar 2017  
1600-0382-00DE Rev 03