

ARK™ Oxcarbazepine Metabolite Assay

Bitte lesen Sie diese Packungsbeilage von ARK Diagnostics, Inc. für den ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay vor der Verwendung sorgfältig durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen. Die Zuverlässigkeit der Testergebnisse kann nur dann garantiert werden, wenn die Anweisungen in dieser Packungsbeilage genau befolgt werden.

Melden Sie alle schwerwiegenden Vorfälle im Zusammenhang mit diesem Produkt dem Hersteller und gegebenenfalls der zuständigen Behörde. Eine Zusammenfassung der Sicherheit und Leistung ist über die Eudamed (Europäische Datenbank für Medizinprodukte) erhältlich, SRN: US-MF-000023925.

KUNDENSERVICE













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
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 The Netherlands

VERWENDETE SYMBOLE

	Chargencode	 YYYY-MM-DD	Verwenden bis / Verfallsdatum
	Bestellnummer		Hersteller
	Autorisierte EU-Vertretung	 2797	CE-Zeichen mit Kennnummer der Benannten Stelle
	In-vitro-diagnostisches Medizinprodukt		Temperaturbeschränkung
	Siehe Gebrauchsanweisung		Reagenz 1/ Reagenz 2
Rx Only	Verschreibungspflichtig		

1 NAME

ARKTM Oxcarbazepine Metabolite Assay

2 VERWENDUNGSZWECK

Der ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay ist ein homogener Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung des Oxcarbazepin-Metaboliten in Humanserum auf automatisierten klinisch-chemischen Analysensystemen. Die gemessenen Konzentrationen dienen der Überwachung von Oxcarbazepin-Metabolit-Spiegeln und der Sicherstellung einer angemessenen Therapie.

Achtung: Laut Bundesgesetz darf dieses Produkt nur durch einen zugelassenen Arzt oder auf dessen Anweisung verkauft werden.

3 ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG DES TESTS

Oxcarbazepin [10, 11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamid] und Eslicarbazepinacetat [(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)¹ wird zu zwei Enantiomeren, (S)-MHD sowie (R)-MHD, im Verhältnis von etwa 4:1 metabolisiert.²

Eslicarbazepinacetat (*Aptiom*, Sunovion Pharmaceuticals)³ wird als Zusatztherapie für die Behandlung von partiellen epileptischen Anfällen bei Erwachsenen verschrieben. Die Metabolisierung von Eslicarbazepinacetat zu (S)-MHD wird begünstigt, mit einem Verhältnis von (S)-MHD zu (R)-MHD von etwa 19:1.

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

REF	Produktbeschreibung	Menge / Volumen
5032-0001-00	ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay Reagenz R1 – Antikörper/Substrat Polyklonale Kaninchen-Antikörper gegen Oxcarbazepin-Metabolit, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, bovines Serumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 28 mL
	Reagenz R2 – Enzym Mit bakteriellem G6PDH gekoppelter Oxcarbazepin-Metabolit, Puffer, bovines Serumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 14 mL

Handhabung und Lagerung der Reagenzien

Die ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay Reagenzien werden flüssig und gebrauchsfertig geliefert und können direkt aus dem Kühlschrank verwendet werden. Wenn die Reagenzien nicht in Gebrauch sind, lagern Sie sie aufrecht und mit fest geschlossener Schraubkappe bei 2–8°C (36–46°F). Die Reagenzien bleiben bis zum Verfallsdatum auf dem Etikett stabil, wenn sie gemäß Anleitung gelagert werden. Frieren Sie die Reagenzien nicht ein. Vermeiden Sie eine längere Einwirkung von Temperaturen über 32°C (90°F). **Unsachgemäße Lagerung der Reagenzien kann die Leistung des Assays beeinflussen.**

Die ARK Oxcarbazepine Metabolite Produkte enthalten ≤0,09% Natriumazid. Zur Vorsicht sollten alle betroffenen Leitungen, auch die der verwendeten Geräte, mit ausreichend Wasser gespült werden, um eine mögliche Ansammlung von explosiven Metallaziden zu verhindern. Bei den übrigen Assay-Komponenten ist keine besondere Handhabung erforderlich.

6 WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- Zur *in-vitro*-diagnostischen Anwendung. Der Gebrauch ist verschreibungspflichtig.
- Die Reagenzien R1 und R2 werden als zusammengehörendes Set geliefert und sollten nicht mit Reagenzien aus anderen Chargen vertauscht werden.
- Die Reagenzien enthalten ≤0,09% Natriumazid.

7 PROBENAHE UND VORBEREITUNG FÜR DIE ANALYSE

- Jedes Labor ist selbst dafür verantwortlich, gemäß seinen Qualitätsverfahren eine geeignete Probe für die Analyse bereitzustellen.
- Als Probenmaterial wird Serum benötigt. Aus Gründen der Konsistenz wird empfohlen, für den jeweiligen Patienten stets das gleiche Probenmaterial zu verwenden. Eine Talspiegelprobe (vor Gabe 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 vermerkt werden.
- Die Blutabnahme sollte mit Sammelröhrchen erfolgen, die für das Therapeutische Drug Monitoring geeignet sind.
- Befolgen Sie bei der Abnahme, Verarbeitung und Zentrifugierung der Probe die Empfehlungen des Herstellers des Sammelröhrchens.
- Das CLSI-Dokument GP44-A4 beschreibt Verfahren zur Minimierung von Artefakten bei der Probenahme und -handhabung bei gängigen Labortests.¹⁸
- 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.
- Die Bildung von Bläschen oder Schaum in der Probe kann zu falschen Ergebnissen führen und dazu, dass nicht ausreichend Probenmaterial zur Verfügung steht.
- Jedes Labor sollte die verfügbare Literatur sowie interne Daten zur Probenstabilität konsultieren.
- Zentrifugierte Proben können bei 2-8°C bis zu einer Woche gelagert werden. Verzögert sich die Messung um mehr als eine Woche, können die Proben eingefroren (bei $\leq -20^{\circ}\text{C}$) 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 potenziell infektiös.**

8 VERFAHREN

Mitgeliefertes Material

ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay – REF 5032-0001-00

Benötigtes Material – separat erhältlich

ARK Oxcarbazepine Metabolite Calibrator – REF 5032-0002-00

Analysensysteme

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

Viele automatisierte klinisch-chemische Analysensysteme mit photometrischer Bestimmung bei 340 nm sind geeignet. Informationen zur Programmierung des ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay finden Sie im gerätespezifischen Applikationsprotokoll. Dieses erhalten Sie von Ihrem Lieferanten bzw. vom ARK Kundenservice. Die Applikationsprotokolle, die CLIA-kategorisiert wurden oder ein CE-Zeichen tragen, wurden vom Hersteller geprüft. Es liegt in der Verantwortung des Labors, für die Durchführung des Assays mit anderen Einstellungen oder anderen Analysensystemen die erforderlichen Validierungen durchzuführen.

Informationen zur täglichen Wartung finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch.

Testablauf

Informationen zur Durchführung bzw. zur Kalibration des Assays finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch.

Kalibration

Führen Sie mit den ARK Oxcarbazepine Metabolite Calibrators A, B, C, D, E und F eine vollständige 6-Punkt-Kalibration durch. Messen Sie dabei jeden Kalibrator in Doppelbestimmung. Überprüfen Sie die Kalibrationskurve mit mindestens zwei Qualitätskontroll-Konzentrationen gemäß dem in Ihrem Labor festgelegten Qualitätssicherungsplan.

Kalibrieren Sie erneut, wenn eine neue Reagenzcharge verwendet wird oder wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle es erfordern (siehe **Qualitätskontrolle**). Zur Validierung einer neuen Kalibrationskurve sind akzeptable Qualitätskontrollergebnisse erforderlich. Wird ein neuer Satz Reagenzien mit derselben Chargennummer verwendet, validieren Sie das System mit der Durchführung von Kontrollen.

Eine gespeicherte Kalibrationskurve war aufgrund der gespeicherten Daten bis zu 15 Tage effektiv.

Qualitätskontrolle (QC)

Jedes Labor sollte eigene Qualitätskontrollverfahren für den ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay etablieren. Alle Vorgaben der Qualitätskontrolle und alle Messungen sollten unter Berücksichtigung der

lokalen, Landes- bzw. Bundesvorschriften oder Akkreditierungs-Anforderungen durchgeführt werden. Stellen Sie sicher, dass die Ergebnisse der Qualitätskontrolle die Akzeptanzkriterien erfüllen, bevor Sie die Patientenergebnisse weitergeben.

Gute Laborpraxis sieht die Messung von mindestens zwei Kontrollkonzentrationen (unterer bzw. oberer medizinischer Entscheidungspunkt) an jedem Tag vor, an dem Patientenproben gemessen werden sowie jedes Mal, wenn eine Kalibration durchgeführt wird. Überwachen Sie die Kontrollwerte auf mögliche Trends und 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 Proben mit Wirkstoffkonzentrationen, die über der oberen Bestimmungsgrenze liegen, abschätzen zu können, verdünnen Sie die Probe manuell mit dem Nullkalibrator (CAL A). Multiplizieren Sie das Messergebnis mit dem Verdünnungsfaktor.

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

9 ERGEBNISSE

Geben Sie 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 ermittelte Oxcarbazepin-Metabolit-Wert sollte gemeinsam mit anderen klinischen Informationen verwendet werden. Sollten Fehlermeldungen auftreten, konsultieren Sie das gerätespezifische Benutzerhandbuch.

Bei den meisten Patienten, die mit therapeutischen Dosen von Oxcarbazepin behandelt wurden, wurde ein breites Spektrum an MHD-Serumkonzentrationen (3-35 µg/mL) beobachtet.^{7,8} Der angegebene Referenzbereich für Wirkstoff-Konzentrationen impliziert lediglich eine Untergrenze, unter der eine therapeutische Wirkung relativ unwahrscheinlich ist, bzw. eine Obergrenze, über der bei den untersuchten spezifischen Patientengruppen relativ wahrscheinlich eine Toxizität auftritt. Siehe auch den Abschnitt **Erwartete Werte**.

10 GRENZEN DES VERFAHRENS

Dieser Assay ist ausschließlich für die Verwendung in Serum vorgesehen; siehe Abschnitt **Probenahme und Vorbereitung für die Analyse**. In der Praxis hat sich bewährt, einheitlich die gleiche Methode (und das gleiche Probenmaterial) für einzelne Patienten zu verwenden, da es zwischen verschiedenen Methoden potenzielle Unterschiede geben kann. Siehe Abschnitt **Erwartete Werte**.

Serumproben von Patienten, die mit Eslicarbazepinacetat therapiert werden, wurden nicht 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 Verhältnis S:R von 19:1 zeigen.

Zwischen Eslicarbazepinacetat und Carbamazepin wurde eine Kreuzreaktivität beobachtet (siehe Abschnitt **Leistungsmerkmale – Spezifität**). Ein Therapiewechsel^{4,5} von Carbamazepin oder Eslicarbazepinacetat zu Oxcarbazepin (oder umgekehrt) kann zu falsch erhöhten oder niedrigen Ergebnissen führen. Siehe Abschnitt **Leistungsmerkmale – Spezifität**. Zu den sekundären Metaboliten gehören MHD-Glucuronid sowie DHD, ein Dihydroxy-Derivat von Oxcarbazepin. Die Konzentrationen von MHD-Glucuronid und DHD können bei Nierenfunktionsstörungen ansteigen und zu falsch-erhöhten Ergebnissen oder Interferenzen führen. Siehe Abschnitt **Erwartete Werte**.

Die strukturelle Ähnlichkeit des Oxcarbazepin-Metaboliten mit verwandten Antiepileptika erklärt die Kreuzreaktivität. Der Ausgangswirkstoff Oxcarbazepin ist kreuzreaktiv, allerdings ist nicht zu erwarten, dass klinisch signifikante Konzentrationen erreicht werden. Die Konzentration von Oxcarbazepin in Serum kann abhängig vom individuellen pharmakokinetischen Verhalten des Patienten und dem Zeitpunkt der Blutabnahme variieren. Die Talspiegel des Ausgangsmedikaments liegen in der Regel unter 1 µg/mL². Der Zeitpunkt der Blutabnahme im Verhältnis zur vorherigen Dosis sollte überwacht werden. Es wird empfohlen, vor der nächsten morgendlichen Dosis eine Talspiegelprobe zu nehmen.

11 ERWARTETE WERTE

Für das TDM des Oxcarbazepin-Metaboliten (MHD) existiert bislang kein etablierter Referenzbereich. Bei den meisten Patienten, die mit therapeutischen Dosen von Oxcarbazepin behandelt wurden, zeigte sich ein breites Spektrum von MHD-Serumkonzentrationen (3-35 µg/mL)^{6,7,8}. Bei pädiatrischen Patienten wurden höhere Werte beobachtet (15-55 µg/mL)⁹. Unerwünschte Wirkungen wurden eher bei Konzentrationen über 30 µg/mL¹⁰ beobachtet. Änderungen, die die MHD Clearance beeinflussen

können, wie z.B. eine Schwangerschaft¹¹, die gleichzeitige Einnahme von Leberenzym-induzierenden Medikamenten oder eine Niereninsuffizienz, können ein Therapeutisches Drug Monitoring rechtfertigen. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, einschließlich Kontrazeptiva^{12,13} sollten berücksichtigt werden. Akute Überdosierungen wurden beobachtet bei MHD-Werten von etwa 60 µg/mL^{14,15}. Die Serumkonzentrationen des Ausgangswirkstoffs und der sekundären Metaboliten können bei Überdosierung oder Nierenfunktionsstörungen ebenfalls erhöht sein.¹⁶

Weitere klinische Informationen sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Der angegebene Referenzbereich für Wirkstoff-Konzentrationen impliziert lediglich eine Untergrenze, unter der eine therapeutische Wirkung relativ unwahrscheinlich ist, bzw. eine Obergrenze, über der bei den untersuchten spezifischen Patientengruppen relativ wahrscheinlich eine Toxizität auftritt. Im Allgemeinen sollten sich Ärzte bewusst sein, wenn sie solche Referenzbereiche verwenden, dass Patienten aufgrund individueller Unterschiede einen therapeutischen Nutzen auch bei Serumkonzentrationen außerhalb dieser Bereiche ziehen können und dass auch bei Werten unterhalb der Untergrenze des Referenzbereiches Toxizität auftreten kann. Der Zeitpunkt der Probenahme sollte so standardisiert werden, dass die Talspiegelkonzentrationen unmittelbar vor der nächsten Dosis gemessen werden, vorzugsweise am Morgen.

12 SPEZIFISCHE LEISTUNGSMERKMALE

Jedes Labor ist selbst für die Überprüfung der Leistungsmerkmale der für das laborspezifische Analysensystem festgelegten Parameter verantwortlich. Die folgenden Leistungsmerkmale wurden mit einem automatisierten klinisch-chemischen Analysensystem vom Typ Beckman Coulter AU480[®] ermittelt. Sofern nicht anders angegeben, wurde zur Bewertung der Performance ein Metaboliten-Verhältnis S:R von 9:1 verwendet.

Sensitivität

Bestimmungsgrenze (LOQ)

Die LOQ des ARK Oxcarbazepine Metabolite Assays wurde gemäß CLSI EP17-A2 bestimmt und ist definiert als die niedrigste Konzentration, bei der eine akzeptable Inter-Assay-Präzision und Wiederfindung beobachtet wird ($\leq 20\%$ VK bei $\pm 15\%$ Wiederfindung). Die LOQ wurde mit 1,0 µg/mL bestimmt und ist abhängig von der spezifischen Leistung des Analysensystems.

Messbereich

Der analytische Messbereich des ARK Oxcarbazepine Metabolite Assays liegt zwischen 1,0 und 37,0 µg/mL, basierend auf den gemessenen klinischen Konzentrationen. Geben Sie das Ergebnis unterhalb dieses Bereiches als <1,0 µg/mL an oder als kleiner als die in Ihrem Labor festgelegte gerätespezifische untere Bestimmungsgrenze. Geben Sie Werte oberhalb dieses Bereiches als >37,0 µg/mL an oder messen Sie eine verdünnte Probe mit Konzentrationen innerhalb des Messbereichs.

Wiederfindung

Die analytische Wiederfindung über den gesamten Messbereich wurde ermittelt durch Zugabe von konzentriertem Oxcarbazepin-Metabolit zu wirkstoff-freiem Humanserum. Das S:R-Verhältnis jedes Enantiomers wurde variiert. Der Mittelwert von sechs (6) Wiederholungsmessungen des Oxcarbazepin-Metaboliten wurde als Funktion des Enantiomer-Verhältnisses tabellarisch dargestellt.

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

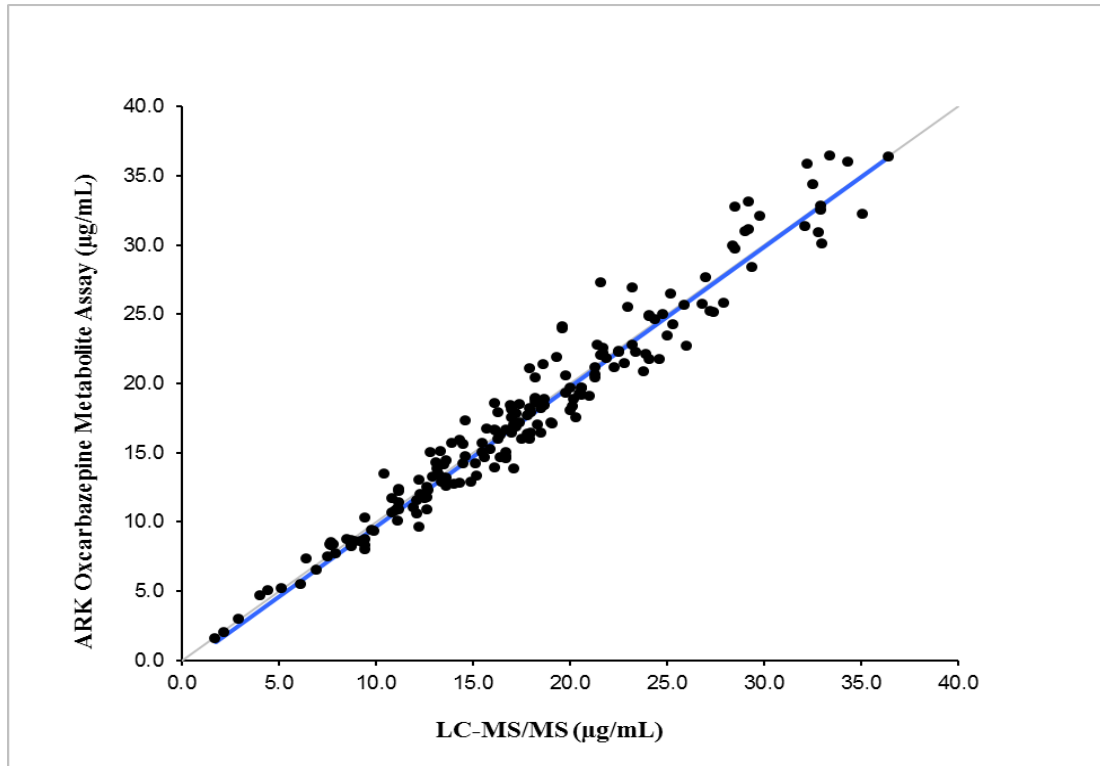
Linearität

Gemäß den Empfehlungen des CLSI/NCCLS-Protokolls EP6-A wurden Linearitätsstudien durchgeführt. Eine Serumprobe mit 60,0 µg/mL wurde vorbereitet und proportional mit Oxcarbazepin-Metabolit-negativem Humanserum verdünnt. Die 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 betrug. Zwischen 1,0 und 50,0 µg/mL wurde eine lineare Relation festgestellt ($y = 1.0388x - 0.0693$). Die Ergebnisse sind nachstehend aufgeführt:

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

Gemäß CLSI Protokoll EP9-A3 wurden Korrelationsstudien durchgeführt. Die Ergebnisse des ARK Oxcarbazepine Metabolite Assays wurden mit LC-MS/MS Ergebnissen verglichen. Die Oxcarbazepin-Metabolit-Konzentrationen lagen zwischen 1,7 µg/mL und 36,4 µg/mL. Die Ergebnisse der Passing-Bablok¹⁷ Regressionsanalyse für die Studie werden nachfolgend gezeigt (mit Konfidenzintervallen 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)
Anzahl der Proben	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 Konzentrationsbereich wurde in Vierfachbestimmung zweimal täglich über 20 Tage gemessen. Zwischen den Messläufen eines Tages lagen mindestens zwei Stunden. Die Standardabweichungen innerhalb der Serie, von Tag zu Tag und insgesamt sowie die VK in % wurden berechnet. Akzeptanzkriterium: $\leq 10\%$ VK.

Probe	N	Mittelwert (µg/mL)	Within Run		Von Tag zu Tag		Gesamt	
			SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VL (%)
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

Gemäß CLSI/NCCLS Protokoll EP7-A2 wurden Interferenzstudien durchgeführt. Klinisch hohe Konzentrationen der folgenden, potenziell störenden Substanzen mit bekannten Oxcarbazepin-Metabolit-Konzentrationen (ungefähr 3 und 30 µg/mL) wurden in Serum gemessen. Jede Probe wurde mit dem ARK Oxcarbazepine Metabolite Assay analysiert, gemeinsam mit einer Serumkontrolle des Oxcarbazepin-Metaboliten. Die Oxcarbazepin-Metabolit-Bestimmungen zeigten Abweichungen von ≤10% in Gegenwart der getesteten Störsubstanzen.

Störsubstanz	Störsubstanz Konzentration	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Oxcarbazepine Metabolite	30 µg/mL Oxcarbazepine Metabolite
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
Triglyceride	1000 mg/dL	96.6	94.3
Harnsäure	30 mg/dL	107.5	95.5

Spezifität

MHD-Glucuronid und Dihydro-dihydroxy-Carbamazepin (synonym mit Oxcarbazepin-Dihydroxyderivat oder DHD) sind sekundäre Metaboliten des Oxcarbazepin-Metaboliten (MHD). Oxcarbazepin und Eslicarbazepinacetat sind Ausgangsstoffe für MHD. Carbamazepin und seine Metaboliten (Dihydro-Carbamazepin und Carbamazepin-Epoxid) sind Verbindungen, die strukturell dem MHD ähneln. Alle Wirkstoffe wurden in den angegebenen Konzentrationen in Gegenwart von MHD (20 µg/mL) in Serum auf Kreuzreaktivität getestet. Bei Nierenfunktionsstörungen können die MHD-Glucuronid-Spiegel im Serum höher sein als die MHD-Spiegel.¹⁶ Zwischen MHD-Glucuronid und DHD Spiegeln gibt es keine Kreuzreaktivität.

Die Muttersubstanz Oxcarbazepin zeigte eine Kreuzreaktivität von 22,2% (ebenso wie Eslicarbazepinacetat), obwohl aufgrund der schnellen renalen Clearance weder Oxcarbazepin noch Eslicarbazepinacetat in signifikanten Mengen zu erwarten waren. Carbamazepin und seine Metaboliten zeigten im Assay ebenfalls eine Kreuzreaktion; die Möglichkeit einer Kombinationstherapie oder eines Therapiewechsels sollte in Betracht gezogen werden.

Metabolit	Getestete Konzentration (µg/mL)	Kreuzreaktivität in %	Interferenz in %
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	-2.6
Oxcarbazepin	20.0	22.2	21.7
Eslicarbazepinacetat	20.0	22.1	22.4
Carbamazepin	20.0	20.4	20.7
Dihydro-Carbamazepin	5.0	6.0	1.4
Carbamazepin-Epoxid	10.0	13.6	6.2

Wechselwirkung mit anderen Wirkstoffen

Andere getestete Antiepileptika oder gleichzeitig verabreichte Medikamente zeigten keine Kreuzreaktion mit dem Oxcarbazepin-Metabolit-selektiven Antikörper. Eine hohe Konzentration jeder Verbindung wurde in normales Humanserum mit bekannten Oxcarbazepin-Metabolit-Konzentrationen (ca. 3 und 30 µg/mL) gegeben und gemeinsam mit einer Serumkontrolle des Oxcarbazepin-Metaboliten analysiert. Die Messung des Oxcarbazepin-Metaboliten führte in Gegenwart dieser Substanzen bei den gemessenen Konzentrationen zu einer Abweichung von ≤10%.

Substanz	Getestete 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	92.0
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	93.5
Bupropion	10	109.6	98.8
Koffein	100	98.3	91.7
Chloramphenicol	250	93.7	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	105.1
Felbamat	250	93.0	93.8
Fluoxetin	20	94.9	99.2
Furosemid	100	95.2	92.8
Gentamicin	100	95.8	91.2
Haloperidol	10	101.2	97.4

Substanz	Getestete Konzentration (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Oxcarbazepin- Metabolit	30 µg/mL Oxcarbazepin- Metabolit
Ibuprofen	500	103.3	91.6
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	99.4
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
Nortriptylin	10	104.4	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	104.9	100.9
Phenobarbital	200	90.2	94.7
Phenytoin	200	100.1	99.6
Pregabalin	200	91.5	90.2
Primidon	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	100.5	97.5
Theophyllin	200	100.5	100.8
Thioridazin	10	103.9	98.0
Tobramycin	100	94.5	101.3
Tiagabin	200	91.6	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 LITERATUR

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.
18. CLSI. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI document GP44-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

14 MARKENZEICHEN

ARKTM ist ein Markenzeichen von ARK Diagnostics, Inc.

Alle anderen Marken- oder Produktnamen sind Markenzeichen der entsprechenden Markeninhaber.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Überarbeitet Juli 2025
1600-0382-00DE Rev 06