

## ARK™ Oxcarbazepine Metabolite Assay

Este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. para Análise ao Metabolito da Oxcarbazepina ARK deverá ser lido antes de usar o dispositivo. As instruções constantes do folheto informativo têm de ser rigorosamente seguidas. Não é possível garantir a fiabilidade dos resultados da análise caso haja divergências relativamente às instruções constantes deste folheto informativo.

### Serviço ao Cliente



**ARK Diagnostics, Inc.**

48089 Fremont Blvd

Fremont, CA 94538 EUA

Tel.: 1-877-869-2320

Fax: 1-510-270-6298

customersupport@ark-tdm.com

www.ark-tdm.com














Emergo Europe

Prinsessegracht 20

2514 AP The Hague

Países Baixos

### Símbolos Utilizados

	Código do Lote	 AAAA-MM-DD	A consumir até/Data de validade
	Número do Catálogo		Fabricante
	Representante Autorizado		Marca CE
	Dispositivo Médico para Diagnóstico <i>in vitro</i>		Limite de Temperatura
	Consulte as Instruções de Utilização	 	Reagente 1/Reagente 2
<b>Rx Only</b>	Para uso apenas mediante prescrição		

## 1 Nome

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

## 2 Utilização Prevista

A Análise ao Metabolito da Oxcarbazepina ARK é um imunoenensaio enzimático homogéneo destinado à determinação quantitativa do Metabolito da Oxcarbazepina no soro humano em analisadores químicos clínicos automatizados. Os resultados obtidos são usados para a monitorização dos níveis do metabolito de oxcarbazepina para ajudar a otimizar a terapia administrada.

Atenção: A lei federal restringe a venda deste dispositivo a médicos autorizados ou a pedido destes.

## 3 Resumo e Explicação do Teste

Oxcarbazepina [10,11-diidro-10-oxo-5h-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida] e acetato de eslicarbazapina [(S)-10-acetoxi-10,11-diidro-5H-dibenz[b,f]azepina- 5-carboxamida] são pró-fármacos que são metabolizados para um metabolito ativo (10,11-diidro-10-hidroxi-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida). O Metabolito da Oxcarbazepina é frequentemente chamado 10-monohidroxi derivado (MHD) ou referido como licarbazepina. A Oxcarbazepina (*Trileptal*, Novartis)<sup>1</sup> é metabolizada para dois enantiómeros (S)-MHD e (R)-MHD numa relação de metabolito de aproximadamente 4:1, respetivamente<sup>2</sup>.

Acetato de eslicarbazepina (*Aptiom*, Sunovion Pharmaceuticals)<sup>3</sup> é prescrito como terapia complementar para crises de início parciais associadas com epilepsia em pacientes adultos. O metabolismo do acetato de eslicarbazepina (S)-MHD é tão favorecido que a relação de metabolito (S)-MHD e (R)-MHD é de cerca de 19:1.

## 4 Princípios do procedimento

A Análise ao Metabolito da Oxcarbazepina ARK é um imunoenensaio enzimático homogéneo. Baseia-se na concorrência entre a substância na amostra e a substância rotulada com enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) para ligação ao reagente de anticorpos. Após ligação do último aos anticorpos, a atividade enzimática diminui. Na presença de fármaco da amostra, a atividade enzimática aumenta sendo diretamente proporcional à concentração do fármaco. A enzima ativa converte a coenzima Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NAD) para

NADH que é medida por espectrofotometria como taxa de mudança na absorvância. O soro endógeno G6PDH não interfere nos resultados porque a coenzima NAD funciona apenas com a enzima bacteriana usada na análise.

## 5 Reagentes

REF	Descrição do Produto	Quantidade/Volume
5032-0001-00	<b>ARK™ Oxcarbazepine Metabolite Assay</b> <b>Reagente R1 – Anticorpo/Substrato</b> Anticorpos policlonais do coelho ao Metabolito da Oxcarbazepina, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, soroalbumina bovina, azida de sódio e estabilizadores	1 X 28 ml
	<b>Reagente R2 – Enzima</b> Metabolito da Oxcarbazepina rotulado com glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) bacteriana, tampão, soroalbumina bovina, azida de sódio e estabilizadores	1 X 14 ml

### Manuseamento e Armazenamento do Reagente

Os reagentes da Análise ao Metabolito da Oxcarbazepina ARK são fornecidos líquidos, prontos para serem usados, e podem ser utilizados diretamente do frigorífico. Quando não estiverem a uso, os reagentes devem ser armazenados a 2 – 8°C (36 – 46°F), na posição vertical e com as tampas de rosca bem fechadas. Se armazenados conforme as instruções, os reagentes são estáveis até à data de validade impressa no rótulo. Não congele os reagentes. Evite a exposição prolongada a temperaturas acima de 32°C (90°F). **O armazenamento inadequado de reagentes pode afetar o desempenho da análise.**

Os produtos da Análise ao Metabolito da Oxcarbazepina ARK contêm ≤ 0,09% de azida sódica. Como medida de precaução, canalização afetada, incluindo instrumentos, deve ser lavada adequadamente com água para mitigar a potencial acumulação de azidas metálicas explosivas. Não é necessário manuseamento especial em relação a outros componentes da análise.

## 6 Avisos e Precauções

- Para uso em diagnóstico *in vitro*.
- Os reagentes R1 e R2 são fornecidos como conjunto, e não devem ser trocados com reagentes de lotes diferentes.
- Os reagentes contêm ≤ 0,09% de azida de sódio.

## 7 Recolha de Amostras e Preparação para Análise

- É necessário soro. Uma amostra de concentração mínima em estado estacionário (pré-dose) é geralmente aceite como muito consistente para a monitorização do fármaco (TDM). Anote a data e hora da recolha de sangue desde a última dose.
- A recolha de sangue deve ser efetuada com tubos de recolha compatíveis para uso com a monitorização do fármaco (TDM).
- Não induza a formação de espuma e evite congelamento e descongelamento repetidos para conservar a integridade da amostra desde o momento da sua recolha até à análise.
- Fibrina, células sanguíneas vermelhas e outras partículas podem levar a resultados erróneos. Assegure uma centrifugação adequada.
- Amostras clarificadas podem ser armazenadas a 2-8°C até uma semana. Se a análise for atrasada por mais de uma semana, refrigere as amostras ( $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ) para armazená-las até quatro semanas até executar a análise. Tenha cuidado em limitar o número de ciclos de congelamento e descongelamento.
- **Manuseie todas as amostras de pacientes como se fossem potencialmente infecciosas.**

## 8 Procedimento

### Materiais Fornecidos

Análise ao Metabolito da Oxcarbazepina ARK – **REF** 5032-0001-00

### Materiais Necessários – Fornecidos Separadamente

Calibrador do Metabolito da Oxcarbazepina ARK – **REF** 5032-0002-00

Controlos de qualidade – Controlo do Metabolito da Oxcarbazepina ARK – **REF** 5032-0003-00

### Instrumentos

Antes de serem usados, os reagentes **R1** e **R2** podem precisar de ser transferidos para recipientes de reagentes específicos do analisador. Evite a contaminação cruzada de **R1** e **R2**.

### Sequência da Análise

Para efetuar ou calibrar a análise, ver o manual do operador específico do instrumento.

### Calibração

Efetue um procedimento de calibração completo (6 pontos) usando os Calibradores do Metabolito da Oxcarbazepina ARK A, B, C, D, E, e F. Teste os calibradores em duplicado. Verifique a curva de calibração com dois níveis de controlos de qualidade no mínimo, conforme o plano de

garantia de qualidade laboratorial definido. CAL A é o branco de calibração.

Recalibrar sempre que um novo lote de reagentes éfor utilizado ou conforme indicado pelos resultados de controlo de qualidade (consulte Controlo de Qualidade abaixo). São necessários resultados de controlo de qualidade aceitável para validar uma nova curva de calibração. Se um novo kit de reagentes com o mesmo número de lote é usado, validar o sistema através de análise dos controlos.

Uma curva de calibração armazenada será considerada eficaz até um máximo de 15 dias (com base nos dados disponíveis).

### **Controlo de Qualidade (QC)**

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para a Análise ao Metabolito da Oxcarbazepina ARK. Todos os requisitos de controlo de qualidade e de teste devem ser cumpridos em conformidade com os regulamentos locais, estaduais e/ou federais, ou com requisitos de acreditação. Assegurar que os resultados do controlo de qualidade satisfazem os critérios de aceitação antes de relatar os resultados dos pacientes.

As boas práticas de laboratório sugerem que no mínimo dois níveis (pontos de decisão médica baixo e alto) de controlo de qualidade sejam testados cada dia em que se ensaiarem amostras de pacientes e cada vez que se efetuar uma calibração. Monitorize os valores de controlo para detetar tendências ou mudanças. Se detetar tendências ou mudanças ou se o controlo não recuperar dentro do intervalo especificado, verifique todos os parâmetros operacionais conforme os seus procedimentos de qualidade laboratorial clínicos. Contacte o Serviço de Assistência ao Cliente para obter mais assistência.

### **Protocolo de Diluição Manual**

Para calcular os níveis do fármaco em amostras que ultrapassem o limite superior da análise quantitativa, diluir manualmente a amostra com o calibrador zero (CAL A) para que a concentração se situe dentro da gama de medição. Multiplique o resultado ensaiado pelo fator de diluição.

Fator de Diluição Manual =  $\frac{\text{Volume da amostra} + \text{Volume CAL A}}{\text{Volume da amostra}}$

## 9 Resultados

Registe os resultados em unidades  $\mu\text{g/ml}$  ou  $\mu\text{mol/l}$ . Para converter resultados de  $\mu\text{g/ml}$  em  $\mu\text{mol/l}$  do Metabolito da Oxcarbazepina, multiplique  $\mu\text{g/ml}$  por 3,933. O valor do Metabolito da Oxcarbazepina desta análise deveria ser usado em conjunto com outras informações clínicas. Ver o manual do operador específico do instrumento para os códigos de resultados erróneos.

Observou-se uma vasta gama de concentrações séricas de MHD (3-35 $\mu\text{g/ml}$ ) na maioria dos pacientes tratados com doses terapêuticas de oxcarbazepina<sup>7,8</sup>. A gama de concentrações de referência citada do fármaco apenas deve envolver um limite inferior abaixo do qual é relativamente improvável a ocorrência de uma resposta terapêutica e um limite superior acima do qual é relativamente provável que ocorra toxicidade em populações específicas de pacientes estudados. **Ver Valores previstos.**

## 10 Limites do Procedimento

A análise é concebida para ser usada apenas com soro; ver a secção **Recolha da Amostra e Preparação para Análise**. Geralmente é boa prática usar o mesmo método (e a mesma matriz) consistentemente para pacientes individuais devido à possível variabilidade dos métodos. Ver secção **Valores Esperados** mais adiante.

Soros de pacientes tratados com acetato de eslicarbazepina não foram avaliados. Uma variedade de relações para os enantiómeros (S)-MHD e (R)-MHD foi estudada pela Análise ao Metabolito da Oxcarbazepina ARK. Soros de pacientes individuais tratados com oxcarbazepina podem conter uma relação S:R do metabolito de 4:1 enquanto soros de pacientes tratados com acetato de eslicarbazepina podem conter uma relação S:R do metabolito de 19:1.

Observou-se que o acetato de eslicarbazepina e carbamazepina gera uma reação cruzada entre si (ver Características de desempenho - Especificidade). A transição do tratamento<sup>4,5</sup> de carbamazepina ou acetato de eslicarbazepina para oxcarbazepina (ou vice-versa) pode causar resultados erroneamente altos ou erroneamente baixos.

Ver a secção sobre **Características de Desempenho - Especificidade**. Os metabolitos secundários incluem o glucuronido de MHD e o di-hidroxi derivado de oxcarbazepina (DHD). Em caso de insuficiência renal, os níveis de glucuronido de MHD e do DHD podem aumentar provocando resultados erroneamente altos ou interferência. Ver secção **Valores previstos**.

A semelhança estrutural do Metabolito da Oxcarbazepina com fármacos antiepiléticos relacionados explica uma reatividade cruzada. A oxcarbazepina é o fármaco precursor e apresenta reação cruzada, mas não se espera que atinja níveis clinicamente significativos. A concentração Metabolito da Oxcarbazepina no soro pode variar conforme o comportamento farmacocinético individual de cada paciente e data e hora da recolha de sangue. Níveis de concentração mínima do fármaco parente são geralmente  $<1 \mu\text{g/ml}^2$ . A data e hora da recolha de sangue em relação à dose prévia deviam ser monitorizadas. Recomenda-se a recolha de uma amostra antes da administração a dose da manhã seguinte.

## 11 Valores Esperados

Uma gama de referência para TDM do Metabolito da Oxcarbazepina (MHD) não está bem definida. Observou-se uma vasta gama de concentrações séricas de MHD (3-35  $\mu\text{g/ml}$ ) na maioria dos pacientes tratados com doses terapêuticas de oxcarbazepina<sup>6,7,8</sup>. Níveis mais elevados foram observados em crianças (15-55  $\mu\text{g/ml}$ )<sup>9</sup>. Efeitos adversos sendo observados com maior frequência com concentrações superiores a 30  $\mu\text{g/ml}$ <sup>10</sup>. Mudanças que possivelmente mudam a clearance de MHD como p.ex. a gravidez<sup>11</sup>, o uso concomitante de fármacos que induzem enzimas hepáticas, ou insuficiência renal podem justificar TDM. Interações entre fármacos deviam tomar-se em consideração, também aquelas com contraceptivos orais<sup>12,13</sup>. Overdoses agudas foram observadas com MHD atingindo valores de aproximadamente 60  $\mu\text{g/mL}$ <sup>14,15</sup>. As concentrações séricas de medicamento precursor e metabolitos secundários podem também ser elevadas em caso de sobredosagem ou insuficiência renal<sup>16</sup>.

O resto do quadro clínico deve ser considerado. A gama de concentrações de referência citada do fármaco apenas deve envolver um limite inferior abaixo do qual é relativamente improvável a ocorrência de uma resposta terapêutica e um limite superior acima do qual é relativamente provável que ocorra toxicidade em populações específicas de pacientes estudados. Em geral, os médicos que usam tais intervalos de referência devem estar cientes de que, devido à variabilidade entre indivíduo e indivíduo, alguns pacientes podem obter um benefício terapêutico com concentrações séricas do fármaco fora destes intervalos, e outros pacientes sofram de toxicidade com níveis inferiores ao limite inferior do intervalo de referência. É recomendável definir um momento "padrão" para a recolha da amostra para que a concentração sérica de mínimo são medidas imediatamente antes da administração seguinte, isto é, de preferência na parte da manhã.

## 12 Características Específicas do Desempenho

Cada laboratório é responsável pela verificação do desempenho usando os parâmetros definidos para o seu analisador. As seguintes características foram recolhidas no analisador bioquímico automatizado Beckman Coulter AU480<sup>®</sup>. Salvo indicação em contrário, foi usada uma relação S:R do metabolito de 9:1 para avaliar o desempenho.

### Sensibilidade

#### Limite de Quantificação (LOQ):

O LOQ da Análise ao Metabolito da Oxcarbazepina ARK foi determinado conforme CLSI EP17-A2, sendo definido como a concentração mínima para a qual se observa uma precisão inter-análise e recuperação aceitáveis ( $\leq 20\%$  CV com  $\pm 15\%$  recuperação). O LOQ foi determinado sendo 1,0  $\mu\text{g/ml}$ , e pode depender do desempenho específico do analisador.

### Intervalo de medição

O intervalo de medição da Análise ao Metabolito da Oxcarbazepina ARK é 1,0 a 37,0  $\mu\text{g/ml}$  baseado em concentrações clínicas testadas. Registe resultados inferiores a este intervalo como  $< 1,0 \mu\text{g/ml}$  ou inferior ao LOQ inferior específico do analisador definido no seu laboratório. Anote os resultados para além desse intervalo como  $> 37,0 \mu\text{g/ml}$  ou testar uma amostra diluída a uma concentração dentro da gama de medição.

### Recuperação

A recuperação analítica em toda a gama de medição foi avaliada adicionando Metabolito da Oxcarbazepina concentrado ao soro humano sem Metabolito da Oxcarbazepina. A relação S:R de cada enantiómero foi variada. O valor médio de seis (6) medições repetidas do Metabolito da Oxcarbazepina foi apresentado numa tabela como função da relação de cada enantiómero.

Concentração teórica ( $\mu\text{g/ml}$ )	Concentração Média Recuperada ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	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



Concentração teórica (µg/ml)	Concentração Média Recuperada (µg/ml)			
	S:R 1:1	S:R 4:1	S:R 9:1	S:R 19:1
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

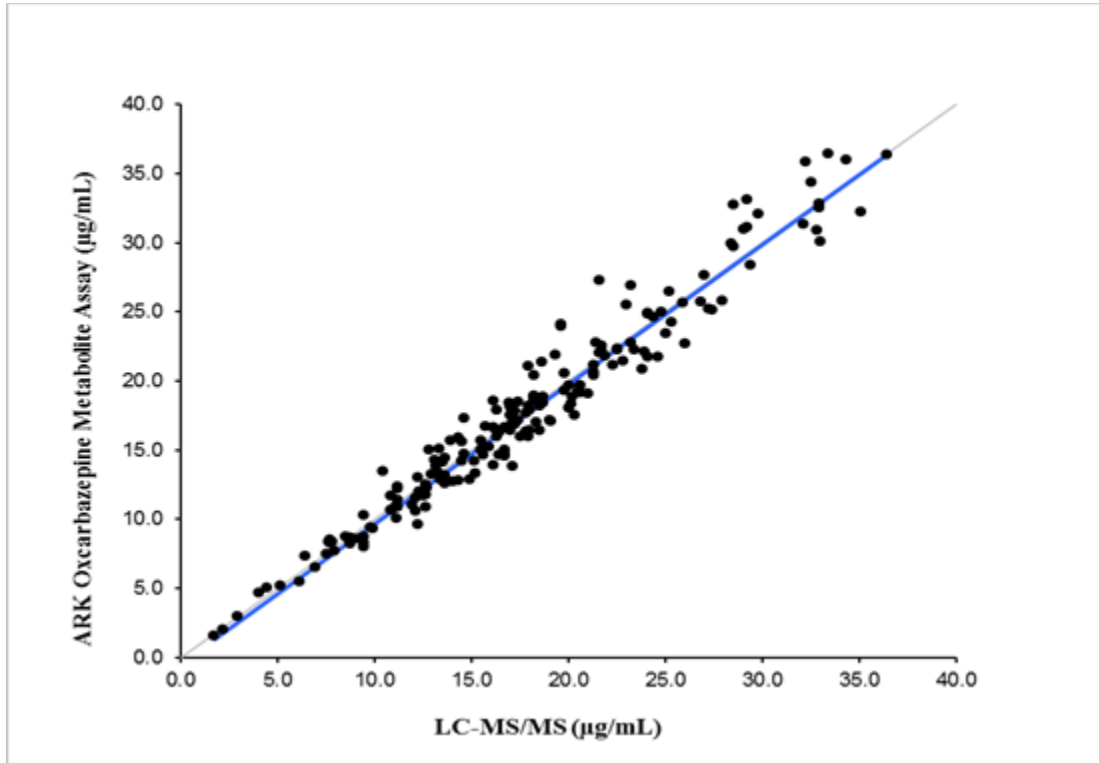
### Linearidade

A linearidade foi avaliada conforme sugerido no Protocolo CLSI/NCCLS EP6-A. Foi preparada uma amostra de soro de 60,0 µg/ml e foram feitas diluições proporcionais com soro humano sem Metabolito da Oxcarbazepina. As concentrações do Metabolito da Oxcarbazepina variaram entre 1,0 to 50,0 µg/ml. A linearidade em diluições específicas foi considerada aceitável se a diferença percentual tiver sido  $\pm 10\%$  entre os valores regredidos de 1.<sup>a</sup> e 2.<sup>a</sup> ordem previstos ou  $\leq 0,20$  µg/ml abaixo de 2,0 µg/ml. Uma relação linear foi demonstrada entre 1,0 e 50,0 µg/ml ( $y = 1.0388x - 0.0693$ ). Os resultados são apresentados na seguinte tabela.

Valor Estimado (µg/ml)	Resultados (µg/ml)	Resultados Previstos de 1. <sup>a</sup> ordem	Resultados Previstos de 2. <sup>a</sup> ordem	Diferença
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 %

## Comparação do Método

Realizaram-se estudos de correlação usando o Protocolo CLSI/NCCLS EP6-A. Compararam-se os resultados obtidos da Análise ao Metabolito da Oxcarbazepina ARK com os resultados obtidos com LC-MS/MS. As concentrações do Metabolito da Oxcarbazepina variaram entre 1,7 µg/ml e 36,4 µg/ml. Os resultados da análise de regressão Passing-Bablok<sup>17</sup> executada para o estudo apresentam-se na seguinte tabela (com 95% limites de confiança).



Slope (declive)	1,01	(0,98 a 1,04)
Intercepto y	- 0,38	(-0,84 a 0,12)
Coeficiente de correlação ( $r^2$ )	0,95	(0,94 a 0,97)
Número de amostras	190	

## Precisão

A precisão foi determinada como descrito no Protocolo CLSI EP5-A3. No estudo usaram-se controlos de três níveis e três amostras de *pool* de soros humanos contendo Metabolito da Oxcarbazepina. Cada nível foi analisado em quatro repetições duas vezes por dia durante 20 dias. Entre as respetivas séries de análises por dia houve um espaço de tempo mínimo de duas horas. Calcularam-se os valores: Dentro da série, Entre dias, Total SD e Por Cento CV. Critério de aceitação:  $\leq 10\%$  CV.

Amostra	N	Médio ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dentro da série		Entre dias		Total	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Controlo ARK								
BAIXO	160	3,0	0,12	4,0	0,12	4,1	0,17	5,7
SEG.TEXTO	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
Soro humano								
BAIXO	160	3,1	0,12	3,9	0,12	4,0	0,17	5,5
SEG.TEXTO	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

## Substâncias Interferentes

Realizaram-se estudos de interferência usando o Protocolo CLSI/NCCLS EP7-A2 como diretriz. Foram avaliados concentrações clinicamente altas das seguintes substâncias potencialmente interferentes em soros com níveis conhecidos do Metabolito da Oxcarbazepina (aproximadamente 3 e 30  $\mu\text{g/ml}$ ). Cada amostra foi analisada com base na Análise ao Metabolito da Oxcarbazepina ARK, em conjunto com um controlo do Metabolito da Oxcarbazepina no soro. Medições do Metabolito da Oxcarbazepina resultaram em erros de  $\leq 10\%$  na presença de substâncias interferentes aos níveis testados.

Substância Interferente	Concentração Interferente	Percentagem de Recuperação	
		3 µg/ml Metabolito da Oxcarbazepina	30 µg/ml Metabolito da Oxcarbazepina
Albumina humana	12 g/dl	102,2	95,1
Bilirrubina - conjugada	70 mg/dl	108,6	100,2
Bilirrubina – não 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
Fator reumatoide	1000 IU/ml	101,0	103,9
Triglicéridos	1000 mg/dl	96,6	94,3
Ácido úrico	30 mg/dl	107,5	95,5

### Especificidade

O glucuronido de MHD e a dihidro-dihidroxi-carbamazepina (outros nomes: diedros derivado da oxcarbazepina ou DHD) são metabolitos secundários do metabolito de oxcarbazepina (MHD). A oxcarbazepina e o acetato de eslicarbazepina são os fármacos precursores do MHD. A carbamazepina e seus metabolitos (digiro carbamazepina e epóxido de carbamazepina) são compostos estruturalmente semelhantes ao MHD. Todos foram testados para reatividade cruzada às concentrações indicadas na presença de MHD (20 µg/ml) no soro. Os níveis séricos de glucuronido de MHD podem ser superiores ao nível de MHD, em caso de insuficiência renal<sup>16</sup>. Altos níveis de glucuronido de MHD e DHD não mostram reatividade cruzada.

O medicamento precursor oxcarbazepina apresenta reação cruzada (22,2%) com o MHD, (como fez o acetato de eslicarbazepina), embora, devido à rápida depuração renal, nem oxcarbazepina nem o acetato de eslicarbazepina devem estar presentes com MHD em um nível significativo. A carbamazepina e seus metabolitos também apresentam reação cruzada no ensaio; leve em conta a possibilidade de terapia conjunta ou transição da terapia.

<b>Metabolito</b>	<b>Nível Testado (µg/ml)</b>	<b>Por cento de reatividade cruzada</b>	<b>Por cento de Interferência</b>
MHD-Glucuronide	20	1,6	1,6
	40	0,0	-0,1
	100	1,5	7,4
	200	1,0	10,5
(DHD) Diidro-diidroxi carbamazepina	5,0	-11,3	-2,9
Oxcarbazepina	20,0	22,2	22,6
Acetato de eslicarbazepina	20,0	22,1	22,4
Carbamazepina	20,0	20,4	20,7
Diidro – Carbamazepina	5,0	6,0	1,5
Carbamazepina-epóxido	10,0	13,6	6,9

### Interferência de outros fármacos

Outros fármacos antiepiléticos ou coadministrados ensaiados não tiveram reação cruzada com anticorpo seletivo para Metabolito da Oxcarbazepina. Ao soro humano normal com níveis conhecidos de Metabolito da Oxcarbazepina (aproximadamente 3 e 30 µg/ml) foi adicionada uma alta concentração de cada composto e ensaiado conjuntamente com um controlo do Metabolito da Oxcarbazepina no soro. Medições do Metabolito da Oxcarbazepina resultaram em erros de ≤10% na presença de compostos do fármaco aos níveis testados.

Composto	Nível Testado (µg/ml)	Percentagem de Recuperação	
		3 µg/ml Metabolito da Oxcarbazepina	30 µg/ml Metabolito da Oxcarbazepina
Paracetamol	200	95,6	97,1
Acetazolamida	100	99,9	90,3
Ácido Acetilsalicílico	1000	95,1	96,0
Amicacina	100	91,7	92,3
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
Baclofen	100	91,1	93,7
Bupropiona	10	109,6	98,8
Cafeína	100	98,3	91,7
Cloranfenicol	250	94,0	90,3
Cloro-promazina	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	104,9
Felbamate	250	93,0	93,8
Fluoxetina	20	98,1	99,2
Furosemida	100	95,2	93,1
Gentamicina	100	95,8	91,5
Haloperidol	10	101,2	97,3
Ibuprofen	500	103,3	91,8
Imipramina	10	109,4	100,4

Composto	Nível Testado (µg/ml)	Porcentagem de Recuperação	
		3 µg/ml Metabolito da Oxcarbazepina	30 µg/ml Metabolito da Oxcarbazepina
Kanamicina A	200	93,8	109,0
Gabapentina	200	92,2	104,3
Lamotrigina	400	91,5	97,9
Levetiracetam	400	97,7	94,7
Lidocaína	100	96,8	97,7
Lincomicina	1000	90,7	100,4
Mefenitoína	100	100,7	97,3
Mesoridazina	10	97,8	99,3
Meticilina	250	93,5	96,2
Naproxen	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	104,6	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	105,2	100,9
Fenobarbital	200	90,2	94,5
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
Rifampina	100	93,3	92,7
Risperidona	10	100,6	97,7
Sertralina	100	98,9	93,4
Spectinomicina	100	97,2	97,9
Stiripentol	100	93,8	99,7
Sulfametoxazole	400	98,4	97,5
Teofilina	200	100,5	100,8
Tioridazina	10	103,9	98,0
Tobramicina	100	94,5	101,3
Tiagabina	200	92,1	93,5
Topiramate	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 Bibliografia

1. Trileptal<sup>®</sup> prescribing information. 2014. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA.
2. Flesch, G. 2011. Pharmacokinetics of the monohydroxy derivative of oxcarbazepine and its enantiomers after a single intravenous dose given as racemate compared with a single oral dose of oxcarbazepine. *Drug Metab Dispos* **39**:1103-1110.
3. Aptiom<sup>®</sup> prescribing information. 2015. Sunovion Pharmaceuticals Inc., Marlborough, MA, USA.
4. Peltola, J. et al. 2015. Practical guidance and considerations for transitioning patients from oxcarbazepine or carbamazepine to eslicarbazepine acetate — Expert opinion. *Epilepsy & Behavior* **50**:46-49.
5. Brodie, M. J. and G. J. Sills. 2011. Combining antiepileptic drugs – Rational polytherapy? *Seizure* **20**:369-375.
6. Flesch, G. 2004. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Drug Invest* **24**:185-203.
7. Patsalos, P. N. et al. 2008. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **49**:1239-1276.
8. Borusiak, P. et al. 1998. Oxcarbazepine in treatment of childhood epilepsy: A survey of 46 children and adolescents. *J Epilepsy* **11**:355-360.
9. Friis, M. L. et al. 1993. Therapeutic experiences with 947 epileptic outpatients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurologica Scandinavica* **87**: 224-227.
10. Striano, S. et al. 2006. Relationship between serum mono-hydroxy-carbazepine concentrations and adverse effects in patients with epilepsy on high-dose oxcarbazepine therapy. *Epil Res* **69**:170-176.
11. Matsui, D. M. 2012. Therapeutic drug monitoring in pregnancy. *Ther Drug Monit* **34**:507–511.
12. Johannessen Landmark, C. and P. N. Patsalos. 2010. Drug interactions involving the new second- and third- generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* **10**:119-140.
13. Fattore, C. et al. 1999. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in health women. *Epilepsia* **40**:783-787.



14. Furlanut, M. et al. 2006. Acute oxcarbazepine, benazepril, and hydrochlorothiazide overdose with alcohol. *Ther Drug Monit* **28**:267-268.
15. Van Opstal, J. M. et al. 2004. Severe overdose with the antiepileptic drug oxcarbazepine. *Br J Clin Pharmacol* **58**:329-331.
16. Rouan, M. C. et al. 1994. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* **47**:161-167.
17. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. 1988. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* **26**:783-790.

## 14 Marcas comerciais

**ARK™** é uma marca comercial da ARK Diagnostics, Inc.

Outros nomes de marcas ou produtos são marcas comerciais registradas dos seus respectivos titulares.



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

Impresso nos EUA  
Revisto em Fevereiro de 2017  
1600-0382-00PT Rev 03