



ARK™ Oxcarbazepine Metabolite Assay

Leia atentamente este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. antes de utilizar o Ensaio do metabólito da oxcarbazepina ARK. As instruções constantes no folheto informativo têm de ser rigorosamente observadas. Não é possível garantir a fiabilidade dos resultados do ensaio caso não se observem as instruções constantes neste folheto informativo.

Comunique ao fabricante qualquer incidente grave que tenha ocorrido relativamente ao dispositivo, assim como à autoridade competente adequada. Um resumo da segurança e do desempenho está disponível através da EUDAMED (base de dados europeia sobre dispositivos médicos), SRN: US-MF-000023925.

ASSISTÊNCIA AO CLIENTE



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



2797



Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

SÍMBOLOS UTILIZADOS

	Código do lote	 YYYY-MM-DD	Data de validade
	Número de Catálogo		Fabricante
	Representante Autorizado	 2797	Marcação CE com número do organismo notificado
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Limite de temperatura
	Consulte as Instruções de Utilização		Reagente 1/ reagente 2
	Para uso exclusivo sujeito a receita médica		

1 NOME

ARK™ Oxcarbazepine Metabolite Assay

2 UTILIZAÇÃO PREVISTA

O Ensaio do metabólito da oxcarbazepina ARK é um imunoenensaio enzimático homogéneo concebido para a determinação quantitativa do metabólito da oxcarbazepina no soro humano utilizando analisadores químico-clínicos automatizados. As medições obtidas são utilizadas no monitoramento dos níveis do metabólito da oxcarbazepina para ajudar garantir uma terapia adequada.

Atenção: a lei federal restringe a venda deste dispositivo por um médico ou profissional devidamente autorizado.

3 RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

A oxcarbazepina [10, 11-dihidro-10-oxo-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida] e o acetato de eslicarbazepina [(S)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida] são pró-fármacos metabolizados num metabólito ativo (10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida). O metabólito da oxcarbazepina é frequentemente designado por derivado 10-monohidroxi (MHD) ou licarbazepina. A oxcarbazepina (*Trileptal*, Novartis)¹ é metabolizada em dois enantiómeros (S)-MHD e (R)-MHD com um rácio de metabolitos de aproximadamente 4:1, respectivamente².

O acetato de eslicarbazepina (*Aptiom*, Sunovion Pharmaceuticals)³ é prescrito como terapia adjuvante para crises parciais associadas à epilepsia em adultos. O metabolismo do acetato de eslicarbazepina em (S)-MHD é favorecido de tal forma que o rácio entre os metabolitos (S)-MHD e (R)-MHD é de aproximadamente 19:1.

4 PRINCÍPIOS DO PROCEDIMENTO

O Ensaio do metabólito da oxcarbazepina de ARK é um imunoenensaio enzimático homogéneo, baseado na competição entre o fármaco presente na amostra e metabólito da oxcarbazepina marcado com a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) pela ligação ao reagente do anticorpo. À medida que se dá a ligação deste último ao anticorpo, a actividade enzimática diminui. Na presença de fármaco proveniente da amostra, a actividade enzimática aumenta, sendo directamente proporcional à concentração do fármaco. A enzima activa converte a coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) para NADH, o que é medido por espectrofotometria como taxa de alteração da absorvância. A

G6PDH endógena presente no soro não interfere nos resultados porque a coenzima NAD funciona apenas com a enzima bacteriana usada no ensaio.

5 REAGENTES

REF	Descrição do Produto	Quantidade/Volume
5032-0001-00	Ensaio do metabólito da oxcarbazepina ARK Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpos policlonais de coelho contra o metabólito de oxcarbazepina, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, serralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 x 28 mL
	Reagente R2 – Enzima Metabólito da oxcarbazepina marcado com G6PDH bacteriana, tampão, serralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 x 14 mL

Manuseamento e armazenamento do reagente

Os reagentes para o Ensaio do metabólito da oxcarbazepina ARK são fornecidos na forma líquida, pronta a usar, e podem ser usados imediatamente depois de retirar do frigorífico. Quando não estiverem a uso, os reagentes têm de 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 congelar os reagentes. Evitar a exposição prolongada a temperaturas acima de 32°C (90°F). **O armazenamento inadequado de reagentes pode afectar o desempenho do ensaio.**

Os produtos do metabólito da oxcarbazepina ARK contêm ≤ 0,09% de azida sódica. Como medida de precaução, a canalização afectada e a instrumentação devem ser devidamente enxaguadas com água para mitigar a possível acumulação de azidas metálicas explosivas. Não são necessárias precauções especiais para o manuseamento dos outros componentes do ensaio.

6 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Para utilização em diagnóstico in vitro. Requer prescrição médica.
- Os reagentes R1 e R2 são fornecidos como conjunto, e não devem ser trocados com reagentes com números de lote diferentes.
- Os reagentes contêm ≤ 0,09% de azida sódica.

7 COLHEITA DE AMOSTRAS E PREPARAÇÃO PARA ANÁLISE

- Cada laboratório é responsável por fornecer uma amostra válida para análise segundo os respectivos procedimentos de qualidade.
- É necessário soro. Para a consistência, é boa prática utilizar a mesma matriz de amostras para cada doente individual. Uma amostra em estado de equilíbrio, coletada no vale (antes da dose), é geralmente aceita como a mais consistente para o monitoramento terapêutico de fármacos (TDM). Deve anotar-se o tempo decorrido desde a última administração antes da colheita de sangue.
- A colheita de sangue terá de ser efectuada com tubos de colheita compatíveis para uso com a monitorização terapêutica do fármaco (TDM).
- Siga as recomendações do fabricante do tubo para a colheita, processamento e centrifugação.
- O documento GP44-A4 do CLSI descreve os procedimentos para a minimização de artefactos devido à colheita e manuseamento de amostras para as análises laboratoriais frequentes.¹⁸
- Não induzir a formação de espuma e evitar congelamento e descongelamento repetidos para preservar a integridade da amostra desde o momento da sua colheita até ao ensaio.
- A presença de fibrina, glóbulos vermelhos e outro material particulado pode levar a resultados erróneos. Assegure uma centrifugação adequada.
- A presença de bolhas ou espuma nas amostras pode levar a uma entrega de amostra incompleta e a resultados incorretos.
- Cada laboratório deve consultar a literatura disponível e os dados internos relativos à estabilidade das amostras.
- As amostras clarificadas podem ser armazenadas a 2-8°C até uma semana. Se o teste for adiado mais de uma semana, as amostras devem ser conservadas congeladas ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) até quatro semanas antes da análise. Recomenda-se a limitação do número de ciclos de congelamento e descongelamento.
- **Manuseie todas as amostras de pacientes como se fossem potencialmente infecciosas.**

8 PROCEDIMENTO

Materiais fornecidos

Ensaio do metabólito da oxcarbazepina ARK – **REF** 5032-0001-00

Materiais necessários – Fornecidos separadamente

Calibrador do metabólito da oxcarbazepina ARK – **REF** 5032-0002-00

Controlos de qualidade – Controlo do metabólito da oxcarbazepina ARK –
REF 5032-0003-00

Instrumentação

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

Muitos analisadores automatizados de química clínica com determinação fotométrica da taxa a 340 nm são adequados. Consulte a folha da aplicação específica do analisador para a programação do Ensaio do metabólito da oxcarbazepina de ARK, disponível junto do seu distribuidor ou da Assistência ao Cliente da ARK. As Folhas de Protocolo de Aplicação que foram classificadas pela CLIA ou que ostentam a marcação CE foram verificadas pelo fabricante. O laboratório tem a responsabilidade de proceder a toda a validação adequada para a utilização do ensaio com outras configurações ou outros analisadores.

Consulte o manual do operador específico do instrumento quanto à manutenção diária.

Sequência do ensaio

Para executar ou calibrar o ensaio, consulte o manual do operador específico do instrumento.

Calibração

Realize um procedimento completo de calibração (6 pontos) utilizando os Calibradores do metabólito da oxcarbazepina A, B, C, D, E e F da ARK; execute os calibradores em duplicado. Verifique a curva de calibração com pelo menos dois níveis de controlos de qualidade, conforme o plano de garantia de qualidade laboratorial definido.

Recalibrar sempre que for utilizado um novo lote de reagentes ou conforme indicado pelos resultados do controlo de qualidade (ver Controlo de qualidade abaixo). São necessários resultados de controlo de qualidade aceitáveis para validar uma nova curva de calibração. Se for utilizado um novo kit de reagentes com o mesmo número de lote, validar o sistema realizando a análise dos controlos.

Com base nos dados disponíveis, uma curva de calibração guardada revelou-se eficaz durante 15 dias.

Controlo de Qualidade (CQ)

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para o Ensaio do metabólito da oxcarbazepina ARK. Todos os requisitos de controlos de qualidade e de testes devem ser realizados em conformidade com os

regulamentos locais, regionais ou nacionais, ou com os requisitos de acreditação. Assegurar que os resultados do controlo de qualidade cumprem os critérios de aceitação antes de comunicar os resultados dos doentes.

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

Protocolo de diluição manual

Para estimar os níveis de fármaco nas amostras que ultrapassam o limite superior de quantificação, dilua manualmente a amostra com o calibrador zero (CAL A) para alcançar uma concentração dentro da faixa de medição. Multiplicar o resultado do ensaio pelo fator de diluição.

$$\text{Factor de diluição manual} = \frac{\text{volume da amostra} + \text{volume do CAL A}}{\text{Volume da amostra}}$$

9 RESULTADOS

Registe os resultados em unidades $\mu\text{g/mL}$ ou $\mu\text{mol/L}$. Para converter os resultados de $\mu\text{g/mL}$ do metabólito de oxcarbazepina em $\mu\text{mol/L}$, multiplique o valor em $\mu\text{g/mL}$ por 3,933. O valor do metabólito de oxcarbazepina deste ensaio deve ser usado em conjunto com outras informações clínicas. Ver o manual do operador específico do instrumento para quaisquer códigos de resultados erróneos.

Foi observada uma vasta gama de concentrações séricas de MHD (3-35 $\mu\text{g/mL}$) na maioria dos doentes tratados com doses terapêuticas de oxcarbazepina^{7,8}. O intervalo de referência de concentrações de fármaco referidas só deve implicar um limite inferior abaixo do qual é relativamente improvável que ocorra uma resposta terapêutica, bem como um limite superior acima do qual é relativamente provável que ocorra toxicidade na população específica de doentes estudada. **Consultar Valores previstos.**

10 LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

Este ensaio foi concebido para ser usado com soro; ver a secção **Colheita de amostras e preparação para análise**. Em geral é boa prática usar o mesmo método (e a mesma matriz) consistentemente para pacientes individuais devido ao potencial para variabilidade de método para método. Consulte a Secção **Valores previstos** mais adiante.

Não foram avaliados soros de doentes tratados com acetato de eslicarbazepina. Foi estudada uma gama de relações entre os enantiómeros (S)-MHD e (R)-MHD através do Ensaio do metabólito da oxcarbazepina ARK. Os soros individuais de doentes tratados com oxcarbazepina podem conter um metabólito com uma relação S:R de 4:1, enquanto os soros de doentes tratados com acetato de eslicarbazepina podem conter um metabólito com uma relação S:R de 19:1.

Observou-se uma reação cruzada entre o acetato de eslicarbazepina e a carbamazepina (ver Características específicas do desempenho). A transição do tratamento^{4,5} de carbamazepina ou acetato de eslicarbazepina para oxcarbazepina (ou vice-versa) pode levar a resultados falsamente elevados ou baixos.

Ver a Secção **Caraterísticas específicas do desempenho**. Os metabólitos secundários incluem o glucuronido da MHD e o derivado di-hidroxilado da oxcarbazepina, DHD. Os níveis de MHD-glucuronídeo e DHD podem aumentar durante a insuficiência renal e podem causar resultados falsamente elevados ou interferências. Consulte a Secção **Valores previstos**.

A semelhança estrutural do metabólito da oxcarbazepina com fármacos antiepilépticos relacionados explica a reatividade cruzada. O fármaco principal oxcarbazepina tem reação cruzada, mas não se espera que atinja níveis clinicamente significativos. A concentração de oxcarbazepina no soro pode variar em função do comportamento farmacocinético individual de cada doente e da hora da colheita de sangue. Os níveis mínimos do fármaco principal são geralmente $<1 \mu\text{g/mL}^2$. Deve ser monitorizada a hora da colheita de sangue em relação à dose anterior. Recomenda-se uma amostra mínima antes da dose matinal seguinte.

11 VALORES PREVISTOS

Ainda não foi bem definida uma faixa de referência para o TDM do metabólito da oxcarbazepina (MHD). Foi observada uma vasta gama de concentrações séricas de MHD (3-35 $\mu\text{g/mL}$) (estabelecida por métodos de referência) na maioria dos doentes tratados com doses terapêuticas de oxcarbazepina^{6,7,8}. Foram registados níveis mais elevados em doentes pediátricos (15-55 $\mu\text{g/mL}$)⁹. Os efeitos adversos são mais frequentemente

observados em concentrações superiores a 30 µg/mL¹⁰. As alterações susceptíveis de alterar a depuração do MHD, incluindo a gravidez¹¹, a utilização concomitante de medicamentos indutores das enzimas hepáticas ou a insuficiência renal, podem justificar a realização de um TDM. Devem ser consideradas as interações medicamentosas, incluindo as interações com contraceptivos orais^{12,13}. Foram observadas sobredosagens agudas com MHD que atingem aproximadamente 60 µg/mL^{14,15}. As concentrações séricas do fármaco principal e dos metabolitos secundários podem também ser elevadas em caso de sobredosagem ou de insuficiência renal¹⁶.

Devem ser tidas em conta outras informações clínicas. O intervalo de referência de concentrações de fármaco referidas só deve implicar um limite inferior abaixo do qual é relativamente improvável que ocorra uma resposta terapêutica, bem como um limite superior acima do qual é relativamente provável que ocorra toxicidade na população específica de doentes estudada. Em geral, os médicos que utilizem intervalos de referência como estes devem estar cientes de que, devido à variação individual, os doentes podem conseguir um benefício terapêutico com concentrações séricas do fármaco fora destes intervalos e podem apresentar toxicidade com níveis abaixo do limite inferior do intervalo de referência. A hora da amostragem deve ser padronizada de forma a que se meçam as concentrações séricas no vale imediatamente antes da próxima administração, de preferência de manhã.

12 CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DO DESEMPENHO

Cada laboratório é responsável pela verificação do desempenho usando os parâmetros definidos para o seu analisador. Obtiveram-se as seguintes características de desempenho para o analisador automatizado de química clínica Beckman Coulter AU480®. Salvo indicação em contrário, foi utilizado um rácio metabolito S:R de 9:1 para avaliar o desempenho.

Sensibilidade

Limite de Quantificação (LoQ)

O LOQ do Ensaio do metabolito da oxcarbazepina ARK foi determinado segundo o EP17-A2 do CLSI e define-se como sendo a concentração mais baixa para a qual se observa uma precisão inter-ensaio aceitável e na qual se observa recuperação (CV ≤ 20% com ±15% de recuperação). O LOQ foi determinado como sendo de 1,0 µg/mL e pode depender do desempenho específico do analisador.

Intervalo de medição

O intervalo de medição analítica do Ensaio do metabólito da oxcarbazepina ARK é de 1,0 a 37,0 µg/mL com base nas concentrações clínicas testadas. Registe os resultados abaixo deste intervalo como <1,0 µg/mL ou abaixo do LOQ inferior específico do analisador estabelecido em seu laboratório. Registrar os resultados acima deste intervalo como >37,0 µg/mL ou testar uma amostra diluída com uma concentração dentro do intervalo de medição.

Recuperação

A recuperação analítica ao longo do intervalo de medição foi avaliada adicionando metabólito concentrado da oxcarbazepina a soro humano negativo para o metabólito da oxcarbazepina. O rácio S:R de cada enantiómero foi variado. A média de seis (6) medições replicadas do metabólito da oxcarbazepina foi tabelada em função da razão enantiomérica.

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
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

Linearidade

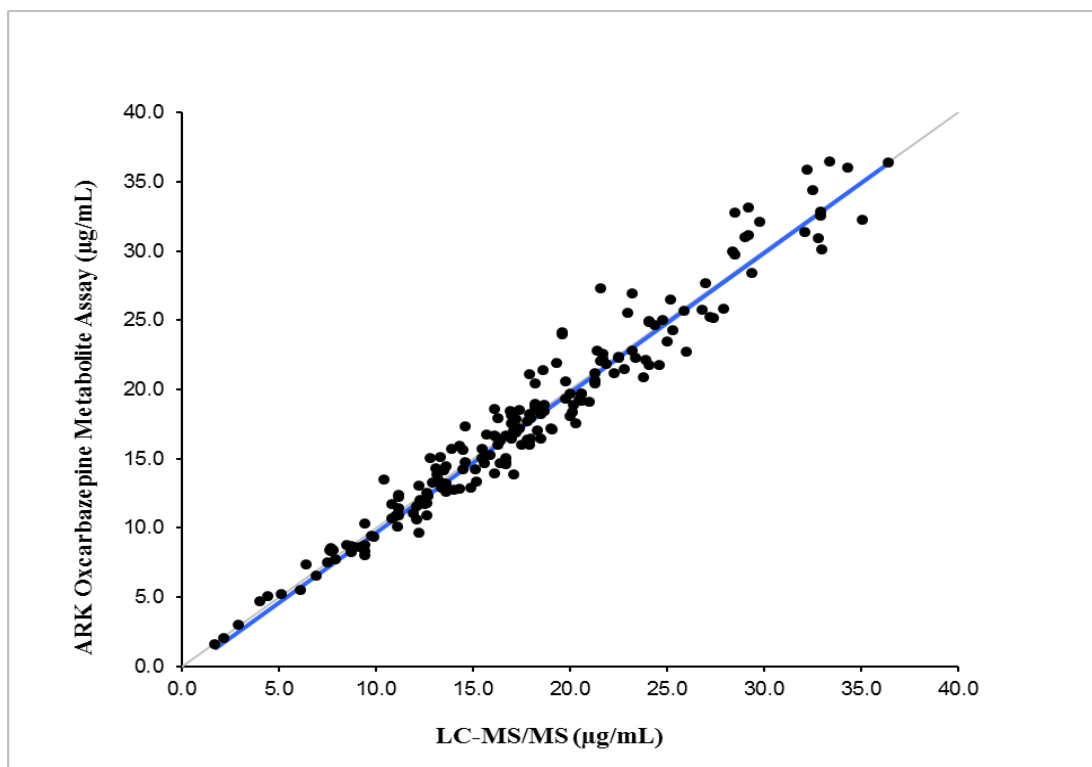
Os estudos de linearidade foram realizados como recomendado pelo Protocolo EP6-A do CLSI/NCCLS. Preparou-se uma amostra de 60,0 µg/ml de soro e fizeram-se diluições proporcionalmente com soro humano negativo para o metabólito da oxcarbazepina. As concentrações do metabólito da oxcarbazepina variaram entre 1,0 a 50,0 µg/mL. A linearidade em diluições específicas era considerada aceitável se a diferença percentual fosse de ± 10% entre os valores regredidos previstos de 1ª e 2ª ordem ou de ≤ 0,20 µg/mL a concentrações abaixo de

2,0 µg/mL. Foi demonstrada uma relação linear entre os 1,0 e os 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. ^a ordem	Resultados previstos de 2. ^a 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 dos métodos

Realizaram-se estudos de correlação usando o Protocolo EP9-A3 do CLSI. Os resultados do Ensaio do metabólito da oxcarbazepina ARK foram comparados com os resultados do LC-MS/MS. As concentrações do metabólito da oxcarbazepina variaram entre os 1,7 µg/mL a 36,4 µg/mL. Os resultados da análise de regressão de Passing-Bablok¹⁷ para o estudo são apresentados a seguir (com limites de confiança a 95%).



Declive	1,01	(0,98 a 1,04)
Intersecção no eixo dos 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 conforme descrito no Protocolo EP5-A3 do CLSI. Neste estudo utilizaram-se controlos a três níveis e três amostras agrupadas de soro humano contendo metabólito da oxcarbazepina. Cada nível foi ensaiado em quadruplicado duas vezes por dia durante 20 dias. Houve um intervalo mínimo de duas horas entre cada uma das execuções (quádruplas) do ensaio por dia. Calcularam-se os valores de DP e de percentagem de CV (%) intra-execução entre dias e total. Critério de aceitação: $\leq 10\%$ do CV.

Amostra	N	Média (µg/mL)	Intra- execução		Entre dias		Total	
			DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
Controlo ARK								
LOW (BAIXO)	160	3,0	0,12	4,0	0,12	4,1	0,17	5,7
MID (MÉDIO)	160	10,1	0,37	3,6	0,33	3,2	0,48	4,8
HIGH (ALTO)	160	30,2	0,99	3,3	1,19	3,9	1,54	5,1
Soro humano								
LOW (BAIXO)	160	3,1	0,12	3,9	0,12	4,0	0,17	5,5
MID (MÉDIO)	160	10,1	0,38	3,8	0,36	3,6	0,55	5,5
HIGH (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 EP7-A2 do CLSI/NCCLS como orientação. Avaliaram-se concentrações clinicamente altas das seguintes substâncias potencialmente interferentes em soros com níveis conhecidos de metabólito da oxcarbazepina (cerca de 3 e 30 µg/mL). Cada amostra foi analisada com o Ensaio do metabólito da oxcarbazepina ARK em conjunto com um controlo de metabólito da oxcarbazepina em soro. As medições do metabólito da oxcarbazepina resultaram num erro $\leq 10\%$ na presença de substâncias interferentes aos níveis testados.

Substância interferente	Concentração do interferente	Percentagem de recuperação	
		3 µg/mL do metabólito da oxcarbazepina	30 µg/mL do metabólito 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
Factor reumatóide	1000 UI/ml	101,0	103,9
Triglicéridos	1000 mg/dL	96,6	94,3
Ácido úrico	30 mg/dL	107,5	95,5

Especificidade

O MHD-glucuronídeo e a dihidro-dihidroxi-carbamazepina (sinónimo de dihidroxi-derivado da oxcarbazepina ou DHD) são metabolitos secundários do metabólito da oxcarbazepina (MHD). A oxcarbazepina e o acetato de eslicarbazepina são fármacos parentais do MHD. A carbamazepina e os seus metabolitos (dihidro-carbamazepina e carbamazepina-epóxido) são compostos estruturalmente semelhantes ao MHD. Todos foram testados quanto à reatividade cruzada nas concentrações indicadas na presença de MHD (20 µg/mL) no soro. Os níveis de MHD-glucuronídeo podem aparecer no soro superiores ao MHD em casos de insuficiência renal¹⁶. Os níveis de MHD-glucuronídeo e DHD não apresentam reação cruzada.

A reação cruzada do fármaco original oxcarbazepina foi de 22,2% (tal como o acetato de eslicarbazepina), embora não se espere que nem a oxcarbazepina nem o acetato de eslicarbazepina estejam presentes no MHD a um nível significativo devido à rápida depuração renal. A carbamazepina e os seus metabolitos também apresentaram reação cruzada no ensaio; deve ser considerada a possibilidade de co-terapia ou de transição de terapia.

Metabolito	Nível testado (µg/mL)	Percentagem de reactividade cruzada	Percentagem de interferência
MHD-glucuronídeo	20	1,6	1,6
	40	0,0	-0,1
	100	1,5	7,4
	200	1,0	10,5
(DHD) Dihidro-dihidroxicarbamazepina	5,0	-11,3	-2,6
Oxcarbazepina	20,0	22,2	21,7
Acetato de eslicarbazepina	20,0	22,1	22,4

Carbamazepina	20,0	20,4	20,7
Dihidro - Carbamazepina	5,0	6,0	1,4
Carbamazepina- epóxido	10,0	13,6	6,2

Interferência farmacológica

Outros fármacos anti-epilépticos ou coadministrados testados não apresentaram reação cruzada com o anticorpo seletivo para o metabólito da oxcarbazepina. Adicionou-se uma concentração elevada de cada composto a soro humano normal com níveis conhecidos de metabólito da oxcarbazepina (cerca de 3 e 30 µg/mL), tendo-se ensaiado juntamente com um controlo sérico de metabólito da oxcarbazepina. As medições do metabólito da oxcarbazepina resultaram num erro ≤ 10% na presença de compostos farmacológicos aos níveis testados.

Composto	Nível testado (µg/ml)	Percentagem de recuperação	
		3 µg/mL do metabólito da oxcarbazepina	30 µg/mL do metabólito da oxcarbazepina
Acetaminofeno	200	95,6	97,1
Acetazolamida	100	99,9	90,3
Ácido acetilsalicílico	1000	95,1	96,0
Amicacina	100	91,7	92,0
Amitriptilina	10	105,1	101,1
Amoxapina	10	99,3	98,0
Anfotericina B	100	93,6	93,2
Ampicilina	100	96,5	100,2
Ácido ascórbico	100	92,8	91,1
Baclofeno	100	91,1	93,5
Bupropion	10	109,6	98,8
Cafeína	100	98,3	91,7
Cloranfenicol	250	93,7	90,3
Clorpromazina	10	98,3	99,7
Citalopram	10	102,9	99,3
Clobazam	100	98,3	103,2
Clonazepam	10	104,6	99,2
Ciclosporina A	40	91,2	90,2
Diazepam	20	103,1	100,3
Digoxina	10	97,3	97,0
Doxepina	10	107,4	102,9

Composto	Nível testado (µg/ml)	Porcentagem de recuperação	
		3 µg/mL do metabólito da oxcarbazepina	30 µg/mL do metabólito da oxcarbazepina
Eritromicina	200	94,5	94,7
Etanol	4000 (0,4%)	91,6	100,7
Ethotoin	100	98,4	96,2
Etosuximida	250	103,2	105,1
Felbamato	250	93,0	93,8
Fluoxetina	20	94,9	99,2
Furosemida	100	95,2	92,8
Gentamicina	100	95,8	91,2
Haloperidol	10	101,2	97,4
Ibuprofeno	500	103,3	91,6
Imipramina	10	109,4	100,4
Canamicina A	200	93,8	109,0
Gabapentina	200	92,2	104,3
Lamotrigina	400	91,5	97,9
Levetiracetam	400	97,7	94,7
Lidocaína	100	96,8	97,7
Lincomicina	1000	90,7	100,4
Mefenitoína	100	100,7	97,3
Mesoridazina	10	97,8	99,4
Meticilina	250	93,5	96,2
Naproxeno	600	102,2	95,7
Neomicina	1000	95,6	102,9
Niacina	100	93,0	93,9
Nitrazepam	20	106,3	98,5
Nortriptilina	10	104,4	102,0
Olanzapina	10	105,8	100,5
Paroxetina	10	96,7	98,3
2-fenil-2-etil-malonamida (PEMA)	1000	94,6	93,9
Penicilina V	100	95,4	93,8
Perfenazina	50	104,9	100,9
Fenobarbital	200	90,2	94,7
Fenitoína	200	100,1	99,6
Pregabalina	200	91,5	90,2
Primidona	100	95,0	92,4
Procainamida	100	93,3	92,4
Procloroperazina	10	105,2	101,6
Ranitidina	100	102,1	100,6
Rifampina	100	93,3	92,7
Risperidona	10	100,6	97,7
Sertralina	100	98,9	93,4
Espectinomomicina	100	97,2	97,9
Estiripentol	100	93,8	99,7
Sulfametoxazol	400	100,5	97,5
Teofilina	200	100,5	100,8

Composto	Nível testado (µg/ml)	Porcentagem de recuperação	
		3 µg/mL do metabólito da oxcarbazepina	30 µg/mL do metabólito da oxcarbazepina
Tioridazina	10	103,9	98,0
Tobramicina	100	94,5	101,3
Tiagabina	200	91,6	93,5
Topiramato	250	92,8	91,7
Trimetoprima	40	101,2	93,6
Ácido valpróico	600	92,7	93,0
Vancomicina	250	101,3	92,6
Vigabatrina	150	103,2	96,9
Zonisamida	400	92,1	91,4

13 BIBLIOGRAFIA

1. *Trileptal® Prescribing Information* [Ficha Técnica do Trileptal®]. 2014. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, EUA.
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* [Farmacocinética do derivado monohidroxi da oxcarbazepina e dos seus enantiómeros após uma dose única intravenosa administrada como racemato em comparação com uma dose única oral de oxcarbazepina]. *Drug Metab Dispos* **39**:1103-1110.
3. *Aptiom® Prescribing Information* [Ficha Técnica do Aptiom®]. 2015. Sunovion Pharmaceuticals Inc., Marlborough, MA, EUA.
4. Peltola, J. et al. 2015. *Practical guidance and considerations for transitioning patients from oxcarbazepine or carbamazepine to eslicarbazepine acetate — Expert opinion* [Orientações práticas e considerações para a transição de doentes de oxcarbazepina ou carbamazepina para acetato de eslicarbazepina - Parecer de peritos]. *Epilepsy & Behavior* **50**:46-49.
5. Brodie, M. J. and G. J. Sills. 2011. *Combining antiepileptic drugs – Rational polytherapy?* [Combinação de medicamentos antiepilépticos - Politerapia racional?] *Seizure* **20**:369-375.
6. Flesch, G. 2004. *Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine* [Visão geral da farmacocinética clínica da oxcarbazepina]. *Clin Drug Invest* **24**:185-203.
7. Patsalos, P. N. et al. 2008. *Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring* [Medicamentos antiepilépticos - diretrizes de boas práticas para a monitorização terapêutica de medicamentos]: *A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies* [Um documento de posição da subcomissão de

- monitorização de medicamentos terapêuticos, Comissão de Estratégias Terapêuticas da ILAE]. *Epilepsia* **49**:1239-1276.
8. Borusiak, P. et al. 1998. *Oxcarbazepine in treatment of childhood epilepsy: A survey of 46 children and adolescents* [Oxcarbazepina no tratamento da epilepsia infantil: um inquérito a 46 crianças e adolescentes]. *J Epilepsy* **11**:355-360.
 9. Friis, M. L. et al. 1993. *Therapeutic experiences with 947 epileptic outpatients in oxcarbazepine treatment* [Experiências terapêuticas com 947 doentes epiléticos em ambulatório em tratamento com oxcarbazepina]. *Acta Neurologica Scandanavica* **87**: 224-227.
 10. Striano, S. et al. 2006. *Relationship between serum mono-hydroxycarbazepine concentrations and adverse effects in patients with epilepsy on high-dose oxcarbazepine therapy* [Relação entre as concentrações séricas de mono-hidroxi-carbazepina e os efeitos adversos em doentes com epilepsia sob terapêutica com doses elevadas de oxcarbazepina]. *Epil Res* **69**:170-176.
 11. Matsui, D. M. 2012. *Therapeutic drug monitoring in pregnancy* [Monitorização terapêutica de medicamentos na gravidez]. *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* [Interações medicamentosas com os novos medicamentos antiepiléticos de segunda e terceira geração]. *Expert Rev Neurother* **10**:119-140.
 13. Fattore, C. et al. 1999. *Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in health women* [Indução do metabolismo do etinilestradiol e do levonorgestrel pela oxcarbazepina em mulheres saudáveis]. *Epilepsia* **40**:783-787.
 14. Furlanut, M. et al. 2006. *Acute oxcarbazepine, benazepril, and hydrochlorothiazide overdose with alcohol* [Sobredosagem aguda de oxcarbazepina, benazepril e hidroclorotiazida com álcool]. *Ther Drug Monit* **28**:267–268.
 15. Van Opstal, J. M. et al. 2004. *Severe overdose with the antiepileptic drug oxcarbazepine* [Sobredosagem grave com o fármaco antiepilético oxcarbazepina] *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* [O efeito da insuficiência renal na farmacocinética da oxcarbazepina e dos seus metabolitos]. *Eur J Clin Pharmacol* **47**:161-167.
 17. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. 1988. *A general regression procedure for method transformation* [Um procedimento geral de regressão para a transformação de métodos]. *Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry* [Aplicação de procedimentos de regressão linear para estudos de comparação de métodos em química clínica]. 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*. [Procedimentos para o manuseamento e processamento de amostras de sangue para análises laboratoriais frequentes; Orientações aprovadas — Quarta edição.] *CLSI document GP44-A4* [documento GP44-A4 CLSI]. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute* [Instituto de normas clínicas e laboratoriais]; 2010.

14 MARCAS COMERCIAIS

ARKTM é uma marca comercial da ARK Diagnostics, Inc.

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



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revisto em Julho de 2025
1600-0382-00PT Rev 06