



# Quantum Blue<sup>®</sup> Adalimumab

Kvantitativni test  
lateralnog protoka

za *in vitro* dijagnostičku upotrebu

LF-TLAD25 25 testova

LF-TLAD10 10 testova

Datum izdavanja: 2023-04-28  
Verzija A4



**BÜHLMANN Laboratories AG**  
Baselstrasse 55  
4124 Schönenbuch, Švajcarska  
Tel.: +41 61 487 12 12  
Fax: +41 61 487 12 34  
info@buhlmannlabs.ch



## NAMENA

Quantum Blue® Adalimumab je *in vitro* dijagnostički imunotest lateralnog protoka za kvantitativno određivanje najnižeg nivoa adalimumaba pre administracije sledeće doze, u uzorcima seruma. Test služi kao pomoć terapijskog praćenja leka kod pacijenata sa inflamatornim bolestima creva (IBD), u okviru terapije adalimumaba zajedno sa drugim kliničkim i laboratorijskim nalazima. Quantum Blue® Adalimumab se koristi sa Quantum Blue® Reader uređajem. Za laboratorijsku upotrebu.

## PRINCIP TESTA

Test je dizajniran za selektivno određivanje adalimumaba imunotestom na principu sendviča. Rekombinantni faktor nekroze tumora alfa (TNF $\alpha$ ) je konjugovan sa koloidom zlata. Kada uzorak se aplikuje na test kasetu, konjugat se oslobađa iz jastučića u reakcionom sistemu. Adalimumab prisutan u uzorku vezaće se za konjugat zlata. Monoklonsko antitelo, viskoscificno za adalimumab, se imobilizuje na analitičkoj membrani i vezuje za kompleks konjugata zlata i adalimumaba, dajući obojenje test linije (T). Preostali slobodan konjugat TNF $\alpha$ /konjugat zlata vezaće se za kontrolnu liniju (C). Intenzitet signala test linije (T) i kontrolne linije (C) se meri kvantitativno uz pomoć Quantum Blue® Reader uređaja.

## OBEZBEĐENI REAGENSI I PRIPREMA

Reagensi	Količina		Kod	Komentari
	LF-TLAD25	LF-TLAD10		
Test kasete	25 komada	10 komada	B-LFTLAD-TC	Vakuumski zatvoren u foliji
Chase pufer	1 bočica 10 mL	1 bočica 10 mL	B-LFTLAD-CB	Spreman za upotrebu
Kontrole Niska*/Visoka*	2 bočice 0.5 mL	2 bočice 0.5 mL	B-LFTLAD-CONSET	Spreman za upotrebu
RFID Chip kartica	1 komad	1 komad	B-LFTLAD-RCC	Bela plastična kartica
RFID Chip kartica	1 komad	1 komad	B-LFTLAD-RCC15	Zelena plastična kartica
Bar-kod kartica	1 komad	1 komad	B-LFTLAD-BCC	2D bar-kod plastična kartica

Tabela 1

\* Koncentracija adalimumaba koju sadrže kontrole je specifična za lot. Pogledati dodatne QC liste za aktuelne koncentracije.

## PROVERITE TEST KOMPLET

BÜHLMANN proizvodi su proizvedeni sa najvećom pažnjom. Preduzete su sve moguće mere da se osigura kompletnost ovog test kita i njegove performanse. Ipak, savetujemo vam da proverite stanje test kasete i pripadajuće kesice na osnovu sledećih kriterijuma:

- Istek roka upotrebe
- Neoštećene kesice (npr. bez perforacija koje mogu biti uzrokovane nepravilnim rukovanjem).
- Neoštećene test kasete (npr. bez ogrebotina na analitičkoj membrani).

Ako neka test kasete ne ispunjava gore navedene kriterijume, molimo da koristite drugu kasetu.

## ČUVANJE I ROK UPOTREBE REAGENASA

Neotvoreni reagensi	
Čuvati na 2-8 °C. Ne koristiti reagense nakon isteka roka upotrebe koji dat na nalepnicama.	
Otvoreni reagensi	
Test kasete	Test kasete koje su izvađene iz folije treba upotrebiti unutar 4 sata.
Chase pufer	Čuvati do 6 meseci na 2-8 °C nakon otvaranja.
Kontrole Niske / Visoke	Čuvati do 6 meseci na 2-8 °C nakon otvaranja.

Tabela 2

## MATERIJALI KOJI SU POTREBNI I NISU OBEZBEĐENI

- Vorteks mešalica
- Tajmer (opciono)
- Precizne pipete: 10-100  $\mu$ L i 100-1000  $\mu$ L
- Eppendorf tube (ili ekvivalent) za razblaživanje uzoraka seruma
- Quantum Blue® Reader dostupan kod BÜHLMANN (kod za poručivanje: BI-POCTR-ABS)

Rukavice i laboratorijski mantil

## PREDOSTROŽNOSTI

### Bezbednosne predostrožnosti

- Nijedan od reagenasa u ovom kitu nije humanog porekla.
- Uzorke pacijenata treba tretirati kao moguće izvore infekcije i njima se mora rukovati u skladu sa Dobrom laboratorijskom praksom (DLP), primenjujući odgovarajuće mere predostrožnosti.
- Kontrole i chase pufer ovog kompleta sadrže komponente klasifikovane prema Regulation (EC) No. 1272/2008: 2-metil-4-izotiazolin-3-on hidrohlorid (konc.  $\geq$  0,0015%), stoga reagensi mogu izazvati alergijske reakcije na koži (H317).
- Izbegavati kontakt reagenasa sa kožom, očima ili sluzokožom. Ukoliko se kontakt dogodi, odmah isprati sa dosta vode; u suprotnom, može se javiti iritacija.
- Neupotrebljeni rastvor bi trebalo uništiti u skladu sa državnim regulativom.

### Tehničke predostrožnosti

#### Komponente kompleta

- Test mora biti izveden na sobnoj temperaturi (16-28 °C).
- Svi reagensi, uključujući test kasete u kesicama od folije, i uzorci koji se testiraju moraju dostići sobnu temperaturu pre početka testiranja.
- Pre izvođenja testa, izvaditi test kasete iz folije. Omogućiti da test kasete dostigne sobnu temperaturu u trajanju od najmanje 2 minuta. Test kasete koje su izvađene iz folije se moraju upotrebiti unutar 4 sata.
- Pre upotrebe dobro izmešati reagense (npr. na vorteks mešalici).

- Komponente se ne smeju koristiti nakon isteka roka upotrebe označenog na nalepnicama.
- Ne kombinovati reagense različitih lotova.
- Ne rasklapati test kasete.
- Test kasete se ne mogu ponovo upotrebiti.
- Pažljivo rukovati test kasetom. Ne kontaminirati deo za dodavanje uzoraka ili poljeza očitavanje rezultata kontaktom sa kožom, drugim tečnostima, itd. (slika 1D).
- Za vreme izvođenja testa fiksirati test kasetu u ravan, horizontalan položaj.

### Procedura testiranja

- Pažljivo pročitati instrukcije pre izvođenja testa. Performanse testa biće ugrožene ukoliko se reagensi neadekvatno razblaže, njima se rukuje ili se odlažu pod uslovima drugačijim od opisanih u ovom uputstvu za upotrebu.
- Molimo da imate u vidu da postoje dve generacije čitača. Quantum Blue® Reader 2<sup>nd</sup> Generation sa serijskim brojevima između 1000 i 3000 (QB2) i Quantum Blue® Reader 3<sup>rd</sup> Generation sa serijskim brojevima iznad 3000 (QB3G).
- QB2 mora biti uključen i programiran za Quantum Blue® Adalimumab test: Učitati metodu testiranja pomoću RFID čip kartice (B-LFTLAD-RCC ili B-LFTLAD-RCC15) pre početka testiranja (pogledati uputstvo za Quantum Blue® Reader).
- QB3G mora biti uključen i programiran za Quantum Blue® Adalimumab test ili preko bar-kod kartice (B-LFTLAD-BCC) ili odabirom sa test menija (samo Fast Track Mode). Za više informacija molimo pogledati uputstvo za Quantum Blue® Reader.
- Koristiti RFID čip karticu (QB2)/bar-kod karticu (QB3G) za promenu parametara specifičnih za lot.
- Uzorci pacijenata kojima se ne rukuje pravilno, mogu dati netačne rezultate.
- Razblažene uzorke bi trebalo čuvati na 2-8 °C i trebalo bih ih izmeriti unutar 24 časa. Ne bi ih trebalo čuvati tokom dužeg perioda.
- Uzorci sa koncentracijama iznad 35 µg/mL (do 500 µg/mL) mogu biti dodatno razblaženi u odnosu 1:20 u chase puferu (ukupno 1:400, in total) za dobijanje rezultata koji su unutar mernog opsega testa.

### SAKUPLJANJE I ČUVANJE UZORAKA

Sakupiti krv u obične epruvete za venepunkciju bez ikakvih aditiva sprečavajući hemolizu. Odvojiti serum u skladu sa uputstvima proizvođača. Odliti serum.

Nerazblaženi uzorci seruma mogu se čuvati u frižideru na 2-8 °C do 14 dana. Za duže čuvanje, nerazblažene uzorke seruma čuvati na ≤-20 °C. Ovi uzorci su stabilni do 52 meseca na ≤-20 °C.

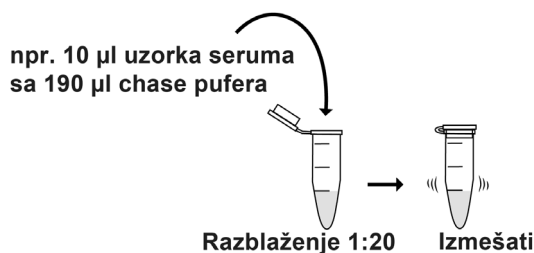
### PROCEDURA TESTIRANJA

Za testiranje koristiti isključivo reagense koji su dostigli sobnu temperaturu (16-28 °C). Test kasete mora biti izvađena iz folije pre početka testiranja.

Procedura testa se sastoji iz dva koraka:

#### 1. Razblaživanje uzorka seruma chase puferom

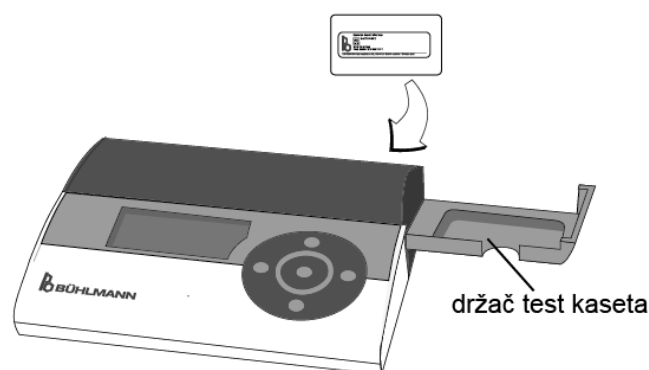
Pre merenja razblažiti uzorak seruma chase puferom (B-LFTLAD-CB) 1:20 (*npr.* pomešati 10 µL uzorka seruma sa 190 µL chase pufera) u epruveti, pipetirati ili izmešati vorteksom, pipetiranjem ili mućkanjem.



#### 2. Procedura testa lateralnog protoka i očitavanje

##### QB2

Dve alternativne metode se mogu učitati sa odgovarajuće RFID čip kartice: B-LFTLAD-RCC15 (sa internim tajmerom) i B-LFTLAD-RCC (bez internog tajmera). Izabrati jednu od RFID čip kartica pre nego što se započne testiranje. Učitati metod ispitivanja sa RFID čip kartice na Quantum Blue® Reader.

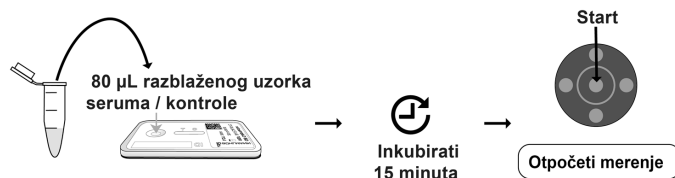


##### QB3G

Dostupna su dva operativna moda za merenje uzoraka sa QB3G: Fast Track Mode ili Fail Safe Mode. Pre početka ispitivanja, molimo da proverite u kom režimu rada radi vaš čitač.

Metod testa se može učitati sa bar-kod kartice (Fast Track i Fail Safe Mode) ili, ako se prethodno koristio, odabrati iz test menija (samo Fast Track Mode). Merenja se mogu izvoditi sa ili bez internog tajmera u Fast Track Mode režimu. Merenja u režimu Fail Safe Mode mogu se vršiti samo sa internim tajmerom.

Slediti uputstva obezbeđena na ekranu QB3G. Takođe možete pogledati QB3G kratki vodič Fast Track i Fail Safe Mode.



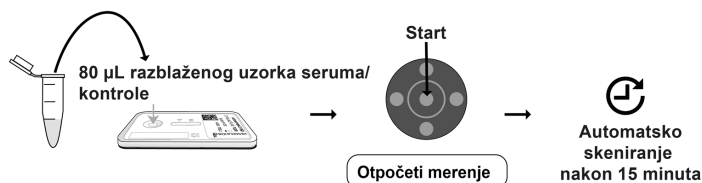
## 2.1. Metod sa internim tajmerom

**QB2:** koristiti zelenu RFID čip karticu B-LFTLAD-RCC15

**QB3G (Fast Track Mode):** kada se zatraži od QB3G za preskakanje vremena inkubacije, odabrati "NO"

**QB3G (Fail Safe Mode):** default podešenost

- Raspakovati test kasetu. Ostaviti kasetu da dostigne temperaturu laboratorije tokom najmanje 2 minuta.
- Dodati 80 µL razblaženog uzorka seruma u otvor za dodavanje uzorka na test kaseti (slika 1D).
- Ubaciti test kasetu u nosač za kasetu za testiranje Quantum Blue® Reader-a.
- Zatvoriti nosač kasete i skenirati kasetu Quantum Blue® Reader-om pritiskom na taster start na QB2 ili "Start Measurement" (Otpočeti merenje) opciju QB3G.
- Skeniranje automatski počinje nakon 15 minuta.
- Za niske/visoke kontrole: Ponoviti korak 2.1 koristeći 80 µL kontrole umesto razblaženog seruma.



## 2.2. Metoda bez internog tajmera

**QB2:** Koristiti belu RFID čip karticu B-LFTLAD-RCC

**QB3G (Fast Track Mode):** kada QB3G zatraži da preskoči vreme inkubacije, odabrati „YES“

**QB3G (Fail Safe Mode):** opcija nije dostupna

- Raspakovati test kasetu. Ostaviti kasetu da dostigne temperaturu laboratorije tokom najmanje 2 minuta.
- Dodati 80 µL razblaženog uzorka seruma u otvor za dodavanje uzorka na test kaseti (slika 1D).
- Inkubirati 15 ± 1 minuta (ručno podesiti tajmer).
- Staviti test kasetu u držač test kasete Quantum Blue® Reader uređaja.
- Odmah skenirati test kasetu sa Quantum Blue® Reader uređajem pritiskom na taster za pokretanje na QB2 ili na opciju „Start Measurement“ (Otpočeti merenje) na QB3G.
- Za niske/visoke kontrole: ponoviti korak 2.2 koristeći 80 µL kontrole umesto razblaženog seruma.

**Napomena:** U priručniku za Quantum Blue® Reader može se naći više informacija o osnovnim funkcijama i načinu inicijalizacije i rukovanja Quantum Blue® Reader-om, posebno o tome kako odabrati metode ispitivanja i kako učitati parametre specifične za lot sa RFID čip kartice (QB2)/bar-kod (QB3G) na Quantum Blue® Reader-u. Obezbediti pravilno postavljanje test kasete u Quantum Blue® Reader sa prozorom za očitavanje postavljenim napred (slika 1D).

## KONTROLA KVALITETA

- Ukoliko performanse testa ne koreliraju sa utvrđenim granicama i ponavljanje isključuje greške u tehnici, proveriti sledeće: i) uređaje za pipetiranje, kontrolu temperature i vremena ii) datum isteka roka upotrebe reagenasa i iii) uslove skladištenja i inkubacije.
- Rezultat samotestiranja Quantum Blue® Reader uređaja, koji čitač obavlja pri pokretanju, mora biti validan.

## STANDARDIZACIJA I METROLOŠKA SLEDLJIVOST

- Vrednosti kalibratora za standardnu krivu su dodeljene prema protokolu transfera vrednosti (ref. 1). Materijal kalibratora sadrži adalimumaba u matriksu humanog seruma.
- Quantum Blue® Adalimumab je standardizovan prema međunarodnom standardu SZO za adalimumab (NIBSC kod: 17/236). Vrednost referentnog materijala se prenosi na kalibratore koji omogućavaju generisanje rezultata ispitivanja koji se mogu pratiti do standarda. Interval pouzdanosti od 95% kombinovane nepouzdanosti i kalibratora proizvoda je niži od 20,0%, kombinovana nepouzdanost kontrola niža je od 25,0%.
- Quantum Blue® Reader za izračunavanje koncentracije adalimumaba koristi kalibracionu krivu specifičnu za lot. Opseg testa je između 1,3 i 35,0 µg/mL

## VALIDACIJA REZULTATA

- Za važeći rezultat testa, kontrolna linija (C) mora biti vidljiva u svakom slučaju (vidi sliku 1A i 1B). Koristi se samo kao funkcionalna kontrola testa i ne može se koristiti za tumačenje test linije (T). Ako se test linija (T) ne može detektovati posle 15 minuta inkubacije (slika 1A) koncentracija adalimumaba prisutnog u uzorku seruma je ispod granice detekcije. Ako se test linija (T) detektuje posle 15 minuta inkubacije (slika 1B) koncentracija adalimumaba prisutnog u uzorku seruma izračunava pomoću uređaja Quantum Blue® Reader.
- Ako se posle 15 minuta inkubacije može detektovati samo test linija (T) (slika 1C), rezultat testa je nevažeći i Quantum Blue® Adalimumab test mora se ponoviti korišćenjem druge test kasete.
- Ako se posle 15 minuta inkubacije ne može detektovati ni kontrolna linija (C), ni test linija (T) (slika 1D), rezultat

testa je nevažeci i Quantum Blue® Adalimumab test mora se ponoviti korišćenjem druge test kasete.

- Kako Quantum Blue® Reader omogućava kvantitativnu procenu test (T) i kontrolne (C) linije, preduzima se dodatna provera važenja kontrolne linije (C). Ukoliko je intenzitet signala kontrolne linije (C) ispod praga nakon 15 minuta inkubacije, rezultat testa je takođe nevažeci i Quantum Blue® Adalimumab test se mora ponoviti korišćenjem druge test kasete.

## OGRANIČENJA

- Reagensi isporučeni sa ovim kitom su optimizovani za merenje nivoa adalimumaba u razblaženim uzorcima seruma.
- Uzorke pacijenata koji prelaze sa terapije certolizumabom (Cimzia®) ne treba testirati direktno sa Quantum Blue® Adalimumab testom, jer može doći do unakrsne reaktivnosti. Dozvoljeni nivoi certolizumaba (Cimzia®) treba da budu najmanje niži od 2,9 µg/mL.
- Rezultate testiranja upotrebom Quantum Blue® Adalimumab testa treba interpretirati zajedno sa drugim kliničkim i laboratorijskim nalazima. To može da uključuje određivanje aktivnosti IBD, prisustvo antitela na lekove, kao i informacije o pridržavanju terapije od strane pacijenata (ref.2).
- Nivoi adalimumaba između 5 i 12 µg/mL smatraju se usaglašenim terapijskim prozorom najefikasnijeg lečenja. Optimalni nivoi, međutim, mogu biti individualni i mogu se razlikovati u zavisnosti od cilja tretmana, kao i od fenotipa oboljenja (ref. 2).

## OČEKIVANE VREDNOSTI

Određivanje najnižeg koncentracije adalimumaba u uzorku seruma, može biti podrška praćenja terapije kod IBD pacijenata. Generalno, najniža koncentracija u serumu koja dostiže vrednost od 5 µg/mL i više, tokom terapije održavanja, dobro korelira sa kliničkom remisijom (ref. 3, 4), niskim vrednostima CRP-a, kao i sa endoskopskim oporavkom sluzokože creva (ref. 5, 6). Plato za endoskopsku remisiju je demonstrirana za najnižu koncentraciju adalimumaba iznad 12 µg/mL (ref. 6).

### Vrednosti niže od 5 µg/mL

Niski nivoi adalimumaba u serumu sugerišu na neefikasan farmakokinetički efekat. Razmotriti prilagođavanje terapije, uzimajući u obzir dostupne kliničke i laboratorijske nalaze (ref. 2).

### Vrednosti između 5 – 12 µg/mL

Terapeutska najniža koncentracija adalimumaba može služiti kao indikacija za nastavak terapije trenutnim dozama kod pacijenata sa IBD remisijom (ref. 2).

### Vrednosti više od 12 µg/mL

Supraterapijski nivoi adalimumaba mogu poslužiti kao indikacija za smanjenje doze, zajedno sa kliničkom slikom, kod pacijenata sa remisijom IBD oboljenja (ref. 2).

## KARAKTERISTIKE PERFORMANSI

Sledeće karakteristike performansi utvrđene su pomoću Quantum Blue® Reader uređaja 2. generacije i verifikovane su na Quantum Blue® Reader uređaju 3. generacije.

Navedene karakteristike performansi važe za obe generacije Reader uređaja.

### Metod poređenja

**Bias na 5 µg/mL: 0,3% (95% CI: -8,1 – 6,8%)**

**Bias na 12 µg/mL: 13,8% (95% CI: 7,9 – 21,7%)**

Ispitivanje metode poređenja je izvedeno prema CLSI smernici EP09-A3. Stotinu trideset (130) kliničkih i veštački dobijenih uzoraka (3,1% od svih) izmereno je u triplikatu sa Quantum Blue® Adalimumab testom, pri čemu je dobijeno 390 vrednosti i sa komercijalno dostupnim adalimumab ELISA testom (ref. 7). Merenja su izvršena tokom 4 dana upotrebom dva lota Quantum Blue® Adalimumab test kasete. Rezultati su prikazani na slici 2.

### Recovery: 80 – 90%

U šest kliničkih uzoraka seruma, uključujući i one sa nivoom adalimumaba blizu tačke kliničke odluke, dodato je 5,44 µg/mL adalimumaba iz kalibratora na bazi seruma. U "Baseline" uzorke je dodata odgovarajuća zapremina uzorka bez analita. "Baseline" i "baseline + spike" uzorci su izmereni u deset ponavljanja sa jednim lotom reagensa. Rezultati su prikazani u tabeli 3.

### Ponovljivost: 16,6 – 28,6% CV

### Preciznost unutar laboratorije: 19,1 – 29,9%CV

Ponovljivost i preciznost unutar laboratorije su formirani u skladu sa CLSI smernicom EP05-A3 primenom standardizovane studije tokom 20 dana, u 2 serije sa po 2 ponavljanja. Ispitana su četiri pulirana uzorka seruma pacijenata sa koncentracijama adalimumaba koje pokrivaju merni opseg testa i tačke kliničke odluke. Rezultati su prikazani u tabeli 4.

### Reproducibilnost: 25,6 – 26,1% CV

Reproducibilnost je ustanovljena u skladu sa CLSI smernicama EP05-A3 merenjem po studiji dizajna od strane 3 operatera x 3 instrumenta/lota x 5 dana x 5 replikata. Ispitana su četiri pulirana uzorka seruma pacijenata sa koncentracijama adalimumaba koje pokrivaju merni opseg testa i tačke kliničke odluke. Rezultati su prikazani u tabeli 5.

### Limit detekcije (LoD): 0,8 µg/mL

LoD je ustanovljen prema CLSI smernici EP17-A2 i sa proporcijama lažno pozitivnih ( $\alpha$ ) manjim od 5% i lažno negativnih ( $\beta$ ) manjim od 5% na osnovu 120 određivanja, sa 60 slepih proba i 60 ponavljanja na niskom nivou; i **LoB od 0,2 µg/mL**.

### Donji limit kvantifikacije (LLoQ): 1,3 µg/mL

### Gornji limit kvantifikacije (ULoQ): 35,0 µg/mL

LLoQ i ULoQ je ustanovljen u skladu sa CLSI smernicama EP17-A2 na osnovu 90 i 75 određivanja i ciljnom relativnom ukupnom greškom od 30,0%.

### Opseg linearnosti: 1,0-35,0 µg/mL

Linearni opseg Quantum Blue® Adalimumab testa je određen prema CLSI smernici EP06-A. Dva pula uzoraka, sa niskim i visokim vrednostima, su izmešana i dobijeno je ukupno 15 nivoa koncentracija koje pokrivaju i premašuju očekivan merni opseg. Mešavine su analizirane u deset replikata, sa dva lota test kasete. Linearni opseg je definisan kao interval koncentracija u kom su koeficijenti nelinerarnog uklapanja drugog i trećeg reda utvrđeni kao neznačajani. Rezultati su prikazani na slici 3.

Uzorci sa povišenim koncentracijama adalimumaba (do 500 µg/mL) mogu se dodatno razblažiti chase puferom u odnosu 1:20 (1:400, ukupno) da bi se dobili linearni rezultati unutar mernog opsega testa. Serija uzoraka sa koncentracijama adalimumaba u opsegu od 7 do 800 µg/mL generisana je mešanjem uzoraka sa veštački dobijenim visokim koncentracijama i negativnog seruma. Uzroci su razblaženi chase puferom u odnosu 1:20 dva puta i izmereni u pet replikata Quantum Blue® Adalimumab testom. Linerani opseg je određen za koncentracije adalimumaba između 7 i 502 µg/mL.

#### **Visokodozni hook efekat**

Visokodozni hook efekat nije uočen za uzorke sa koncentracijama adalimumaba do 787 µg/mL.

#### **Biosimilari**

Quantum Blue® Adalimumab test specifično prepoznaje lekove na bazi adalimumab originator drug (Humira®) kao i adalimumaba biosimilare, Hyrimoz® (Adalimumab adaz) u serumu. Oporavak Hyrimoz® u poređenju sa očekivanim vrednostima, na osnovu određivanja koncentracije leka IgG i faktora razblaženja u negativnom serumu, utvrđen je u rasponu od 80,1% do 118,9%.

---

### **INTERFERIRAJUĆE SUPSTANCE**

Podložnost Quantum Blue® Adalimumab testa da interferira sa supstancama je ispitana u skladu sa CLSI-odobrenom smernicom EP07-A2. Supstance koje interferiraju su testirane pri koncentracijama trostruko većim od prijavljenih ili očekivanih u kliničkim uzorcima ili u nivou koncentracija koje preporučuje CLSI EP07-A2. Bias viši od 30% se smatra interferencom.

#### **Switch unutar klase**

TNF $\alpha$  blokatori su testirani pri koncentracijama većim od najnižih, preporučenih trostruko većih nivoa koncentracije lekova. Nije uočena interferencija sa sledećim supstancama pri navedenim koncentracijama: infliximab (Remicade®, 10 µg/mL) i golimumab (Simponi®, 10 µg/mL). Interferenca je detektovana sa etanercept (Enbrel®) sa 95% intervala pouzdanosti trenda interferencije koji premašuje prihvatljiv bias na 2,7 µg/mL. Uzorke pacijenata koji prelaze sa certolizumaba (Cimzia®) ne treba direktno testirati upotrebom Quantum Blue® Adalimumab testa. Omogućiti da najniža koncentracija certolizumaba (Cimzia®) padne najmanje ispod 2,9 µg/mL.

#### **Indeks seruma**

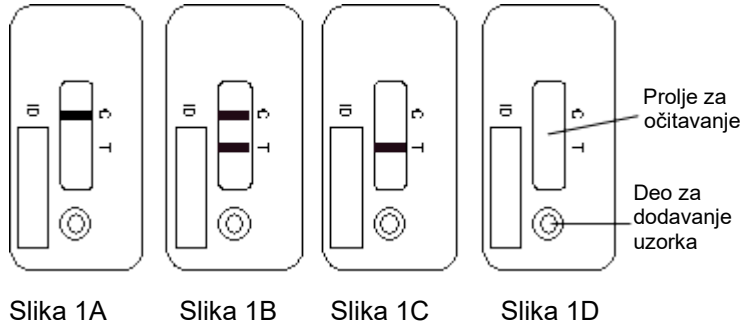
Nije detektovana interferenca sa sledećim supstancama do navedenih koncentracija: trigliceridi (Intralipid® 1320 mg/dL; equivalent to 37 mmol/L trigliceridi), c konjugovani bilirubin (342 µmol/L; 29 mg/dL), nekonjugovani bilirubin (342 µmol/L; 20 mg/dL), hemoglobin (200 mg/dL), TNF $\alpha$  (5,0 ng/mL) i reumatoidni faktori (823 IU/mL).

#### **Istovremena imunosupresivna medikacija**

Nije detektovana interferenca sa istovremneom primenom imunosupresivnih lekova kao što su azatioprin (60 µmol/L, 3 µg/mL), 6-merkaptopurin (37 µmol/L, 2 µg/mL), i metotreksat (1363 µmol/L, 68 µg/mL).

## TABELE I SLIKE

### Rezultati testiranja



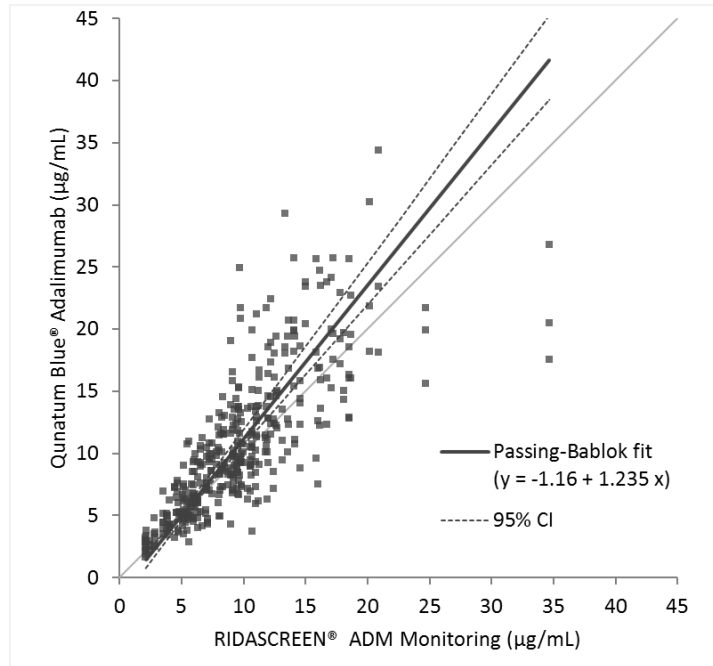
Slika 1A

Slika 1B

Slika 1C

Slika 1D

### Metod poređenja



Slika 2

### Recovery

Uzorak	Bazni [µg/mL]	Spajkovani [µg/mL]	Očekivani bazni+spajkovani [µg/mL]	Dobijeni bazni+spajkovani [µg/mL]	Recovery [%]
S1	2,6	5,44	8	6,7	83
S2	4,6	5,44	10,1	9	89
S3	5,2	5,44	10,7	8,6	80
S4	8,1	5,44	13,5	11,1	82
S5	8,5	5,44	13,9	12,5	90
S6	12,2	5,44	17,6	15,2	86

Tabela 3

### Ponovljivost / preciznost unutar laboratorije

Srednja konc ADA [µg/mL]	Ponovljivost CV [%]	Preciznost između serija CV [%]	Preciznost između dana CV [%]	Preciznost unutar laborat. CV [%]
2,0	18,7	3,4	1,6	19,1
6,6	16,6	12,6	0,0	20,9
9,4	17,8	7,3	1,1	19,3
22,7	28,6	3,6	8,0	29,9

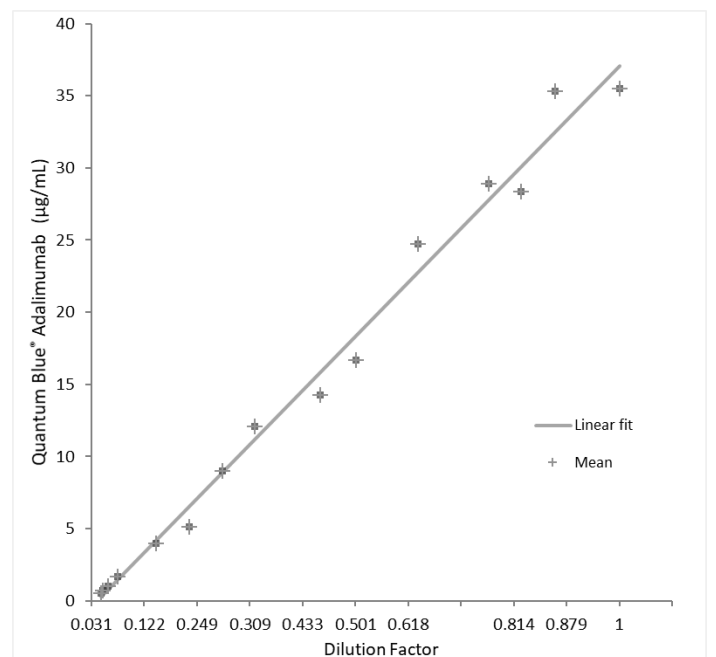
Tabela 4

### Reproducibilnost

Srednja konc ADA [µg/mL]	Unutar serije CV [%]	Preciznost između dana CV [%]	Preciznost između lotova/instrumenta/operatera CV [%]	Preciznost unutar laboratorije CV [%]
2,5	19,6	0,0	16,5	25,6
7,6	19,8	7,3	14,8	25,8
10,3	21,6	0,0	14,7	26,1
25,1	23,5	2,2	10,6	25,9

Tabela 5

### Grafik lineranosti



Slika 3



---

## REFERENCE

1. Blirup-Jensen et al. : *Protein standardization V: value transfer. A practical protocol for the assignment of serum protein values from a Reference Material to a Target Material*. Clin Chem Lab Med; 46, 1470 – 9 (2008)
2. Mitrev N et al. : *Review article : consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther. 46(11-12):1037-1053 (2017)
3. Mazor Y et al. : *Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther. 40: 620–628 (2014)
4. Bodini G et al. : *Adalimumab trough serum levels and anti-adalimumab antibodies in the long-term clinical outcome of patients with Crohn's disease*. Scand J Gastroenterol. 51(9):1081-6 (2016)
5. Roblin X et al. : *Association Between Pharmacokinetics of Adalimumab and Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases*. Clin Gastroenterol Hepatol. 12(1):80-84 (2014)
6. Ungar B. et al. : *Optimizing Anti-TNF- $\alpha$  Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases*. Clin Gastroenterol Hepatol. 4, 550-557 (2016)
7. Bian S. et al. : *Generation and characterization of a unique panel of anti-adalimumab specific antibodies and their application in therapeutic drug monitoring assays*. J Pharm Biomed Anal. 125:62-7 (2016)

---

## **IZVEŠTAVANJE O INCIDENTIMA U ZEMLJAMA EU**

Ako se desio bilo kakav ozbiljan incident u vezi sa ovim medicinskim sredstvom, molimo da ga bez odlaganja prijavite proizvođaču i nadležnom organu svoje države članice EU.

---

## **OŠTEĆENJE PRILIKOM TRANSPORTA**







Ukoliko ste proizvod primili u oštećenom stanju, molimo da kontaktirate svog distributera.

**LOG IZMENA**

<b>Datum</b>	<b>Verzija</b>	<b>Izmena</b>
2023-04-28	A4	Uklanjanje biosimilarara u poglavlju <i>Namena</i> Ažuriranje odeljka <i>Predostrožnosti</i> Revizija odeljka <i>Sakupljanje i čuvanje uzoraka</i> Dodavanje potpoglavlja <i>Biosimilarari</i> i ažuriranje/pojednostavljenje poglavlja <i>Karakteristike performansi</i> Revizija odeljka <i>Simboli</i> Uključivanje broja notifikovanog tela CE znaku – postupak ocenjivanja usaglašenosti u skladu sa IVDR 2017/746

## SIMBOLI

BÜHLMANN koristi simbole i oznake navedene u ISO 15223-1 standardu. Dodatno se koriste sledeći simboli i oznake:

Simbol	Objašnjenje
	Test kasete
	Chase pufer
	Kontrola sa niskim vrednostima
	Kontrola sa visokim vrednostima
	RFID Chip kartica
	Bar-kod kartica

