



AFIAS Ustekinumab

USO PRETENDIDO

O **AFIAS Ustekinumab** é um imunoenensaio de fluorescência (FIA) para determinação quantitativa ustekinumabe livre em sangue total/soro/plasma humano.

Uso somente em diagnóstico *in vitro*.

INTRODUÇÃO

A interleucina (IL)-12 e a IL-23 são citocinas heterodiméricas que desempenham papéis importantes no desenvolvimento de respostas imunes e inflamatórias, como a ativação de células natural killer e a diferenciação e ativação de células T CD4+. [1] Portanto, há grande interesse no papel da IL-12 e da IL-23 como alvo terapêutico de doenças inflamatórias crônicas por meio do bloqueio das vias mediadas por IL-12 e IL-23. [2]

O ustekinumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1 kappa direcionado contra a subunidade p40 da IL-12 e da IL-23, sendo uma Droga Anti-Reumática biológica Modificadora de Doença (bDMARD) direcionada, usada no tratamento de várias doenças reumáticas que envolvem a ativação das vias de sinalização da IL-12 e da IL-23. O ustekinumabe é usado isoladamente ou em combinação com metotrexato para tratar psoríase em placas moderada a grave em crianças, artrite psoriásica ativa, doença de Crohn e colite ulcerativa em adultos. [2,3,4]

Embora o uso do monitoramento do nível de ustekinumabe no sangue esteja em seus primórdios, vários dados clínicos relatam que as concentrações limiares foram associadas a melhores resultados em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII). [5,6,7,8]

O **AFIAS Ustekinumab** foi desenvolvido para medir quantitativamente os níveis de ustekinumabe livre no plasma, soro e sangue total.

O **AFIAS Ustekinumab** demonstra o desempenho quantitativo que o ustekinumabe (Stelara®) usando um par de anticorpos monoclonais altamente específicos.

PRINCÍPIO

O teste utiliza um método de imunodeteção tipo sanduíche.

A fluorescência e os anticorpos anti-ustekinumabe marcados com biotina no tampão ligam-se ao ustekinumabe na amostra, formando complexos fármaco-anticorpo, e migram para a matriz de nitrocelulose para serem capturados por outra estreptavidina imobilizada na tira de teste.

Quanto mais ustekinumabe na amostra, mais complexos fármaco-anticorpo, o que leva a um sinal de fluorescência mais forte, que é processado pelo equipamento para os testes AFIAS, a fim de mostrar a concentração de ustekinumabe na amostra.

COMPONENTES

O kit **AFIAS Ustekinumab** consiste em 'Cartuchos'.

- Cada bolsa de alumínio selada contém dois cartuchos.
- Cada cartucho embalado em uma bolsa de alumínio possui três componentes, incluindo uma parte de cassete, uma parte de detector e uma parte de diluente.
- A parte do cassete contém a membrana chamada tira de teste, que tem estreptavidina na linha de teste e IgY de galinha na linha de controle.
- A parte do detector tem um grânulo contendo conjugado fluorescente de IgG anti-ustekinumabe, conjugado fluorescente de anti-IgY de galinha, anticorpo anti-ustekinumabe biotinilado em tampão Tris HCl.
- A parte diluente contém tween 20 e azida sódica como conservante em solução salina tamponada com fosfato (PBS).

ALERTAS E PRECAUÇÕES

- Somente para uso em diagnóstico *in vitro*.
- Siga as instruções e procedimentos descritos nesta 'Instrução de Uso'.
- Utilize somente amostras frescas e evite a luz solar direta.
- Os números de lote de todos os componentes do teste (cartucho e chip de identificação) devem corresponder entre si.
- Não troque os componentes do teste entre lotes diferentes, nem os utilize após a data de validade, pois isso pode gerar resultados incorretos.
- Não reutilize cartuchos. Um cartucho deve ser usado para testar apenas uma amostra.
- O cartucho deve permanecer lacrado em sua embalagem original até o momento do uso. Não utilize um cartucho se a embalagem estiver danificada ou já tiver sido aberta.
- Amostras congeladas devem ser descongeladas apenas uma vez. Para o transporte, as amostras devem ser embaladas de acordo com as normas locais. Amostras com hemólise grave e/ou hiperlipemia não devem ser utilizadas.
- Se os componentes do teste e/ou a amostra forem armazenados em geladeira, deixe o cartucho e a amostra em temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos antes do uso.
- O instrumento para testes AFIAS pode gerar uma leve vibração durante o uso.
- Cartuchos, C-tips e ponteiras usados devem ser manuseados com cuidado e descartados por um método apropriado, de acordo com as normas locais relevantes.
- O cartucho contém azida sódica (NaN₃) e pode causar certos problemas de saúde, como convulsões, pressão arterial baixa, frequência cardíaca baixa, perda de consciência, lesão pulmonar e insuficiência respiratória. Evite o contato com a pele, os olhos e as roupas. Em caso de contato, enxágue imediatamente com água corrente.
- Não foi observada interferência da biotina no **AFIAS Ustekinumab** quando a concentração de biotina na amostra estava abaixo de 500 ng/mL. Se um paciente estiver tomando biotina em uma dosagem superior a 0,03 mg por dia, recomenda-se testar novamente 24 horas após a interrupção do uso de biotina.
- O **AFIAS Ustekinumab** fornecerá resultados precisos e confiáveis, sujeitos às condições abaixo.
 - O **AFIAS Ustekinumab** deve ser usado apenas em conjunto com o instrumento para testes AFIAS.
 - É necessário usar o anticoagulante recomendado.

Anticoagulantes recomendados

K₂ EDTA, Na₂ EDTA, Citrato de sódio, heparina de lítio, heparina sódica

■ C-tip deve ser usada quando as seguintes condições forem atendidas.

- Recomenda-se a utilização de C-tip fornecida com o kit para obter o resultado correto do teste.
- O sangue total deve ser testado imediatamente após a coleta.
- Não realize o teste com a C-tip no Modo Geral. Isso pode causar um resultado incorreto.
- O excesso de sangue total ao redor da C-tip deve ser limpo.
- Para evitar contaminação cruzada, não reutilize C-tip para múltiplas amostras.
- O cartucho AFIAS deve ser inserido e posicionado no suporte do cartucho antes da coleta da amostra de sangue.
- Ao coletar sangue, tome cuidado para não criar bolhas de ar na C-tip.

LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

- O teste pode gerar resultado(s) falso-positivo(s) devido a reações cruzadas e/ou adesão inespecífica de certos componentes da amostra aos anticorpos de captura/detectores.
- O teste pode gerar resultados falso-negativos devido à falta de resposta do fármaco aos anticorpos, o que é mais comum quando o epítipo está mascarado por alguns componentes desconhecidos, impossibilitando sua detecção ou captura pelos anticorpos. A instabilidade ou degradação dos fármacos com o tempo e/ou temperatura também pode causar resultados falso-negativos, tornando-os irreconhecíveis pelos anticorpos.
- Outros fatores podem interferir no teste e causar resultados errôneos, como erros técnicos/de procedimento, degradação dos componentes/reagentes do teste ou presença de substâncias interferentes nas amostras de teste.
- Qualquer diagnóstico clínico baseado no resultado do teste deve ser apoiado pela ampla avaliação do médico responsável, em conjunto com os sintomas clínicos e outros resultados de testes relevantes.

ARMAZENAGEM E ESTABILIDADE

Condições de armazenagem			
Componente	Temperatura	Validade	Observação
Cartucho	2 - 30°C	20 meses	Fechado
		1 mês	Aberto

- Retorne o cartucho não utilizado para o zipperbag para cartucho sobressalente contendo dessecante. Sele novamente a embalagem através do zíper presente na borda.

MATERIAIS FORNECIDOS

Componentes do kit **AFIAS Ustekinumab**:

Caixa do cartucho:

- Cartucho	24
- Ponteira (zipperbag)	24
- C-tip (30 µL)	24
- ID Chip	1
- Zipperbag sobressalente	1
- Instruções de Uso	1

MATERIAIS NECESSÁRIOS, MAS NÃO FORNECIDOS

Os itens seguintes podem ser adquiridos separadamente do kit **AFIAS Ustekinumab**.

Por favor, contate a **BIOSYS LTDA.** para mais informações.

■ Instrumento para testes AFIAS

- **AFIAS-1**
- **AFIAS-3**
- **AFIAS-6**
- **AFIAS-10**

- **Boditech Ustekinumab Control**
- **Boditech Ustekinumab Calibrador**

COLETA E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

O tipo de amostra utilizado com o kit **AFIAS Ustekinumab** é sangue total /soro/plasma humano.

- É recomendado testar a amostra dentro de 24 horas após a coleta quando a amostra coletada for armazenada à temperatura ambiente.
- As amostras (soro/plasma) devem ser separadas do coágulo por centrifugação dentro de 3 horas após a coleta do sangue total.
- As amostras (soro/plasma) podem ser armazenadas por uma semana a 2-8°C antes da realização do teste. Caso os testes sejam adiados por mais de uma semana, as amostras (soro, plasma) devem ser congeladas a -20 °C.
- As amostras congeladas a -20°C por 3 meses não apresentaram diferença de desempenho.
- Entretanto, a amostra de sangue total não deve ser mantida no congelador em hipótese alguma.
- Uma vez que repetidos ciclos de congelamento e descongelamento podem afetar os resultados do teste, não congele novamente amostras previamente descongeladas.
- Coleta de amostra de sangue total usando C-tip:
 - ① Segure a C-tip horizontalmente e toque a superfície do sangue com a ponta da C-tip.
 - ② A capilaridade puxará automaticamente a amostra de sangue para a C-tip e parará.
 - ③ Limpe qualquer excesso de sangue ao redor da ponta.
 - ④ Verifique novamente se o sangue total está preenchido corretamente na C-tip e se o instrumento para testes AFIAS está pronto para um teste no "modo C-tip".

CONFIGURAÇÃO DO TESTE

- Verifique os componentes do kit **AFIAS Ustekinumab**: cartuchos, ponteiras, C-tips, ID chip, zipperbag para cartucho sobressalente e Instrução de Uso.
- Assegure que o número de lote do cartucho é correspondente ao número de lote do ID chip.
- Caso o cartucho selado tenha sido armazenado sob refrigeração, coloque-o em uma superfície limpa e plana em temperatura ambiente por ao menos 30 minutos antes da realização do teste.
- Ligue o instrumento para testes AFIAS.
- Esvazie a caixa de ponteiras.
- Insira o ID chip na porta para ID chip do equipamento.
- ※ **Favor consultar o Manual de Operações do instrumento para testes AFIAS para obter as informações completas e instruções de operação.**

PROCEDIMENTO DO TESTE

▶ AFIAS-1, AFIAS-3, AFIAS-6

Modo Geral

- 1) Insira o cartucho no suporte para cartuchos.
- 2) Insira uma ponteira no orifício para ponteiras do cartucho.
- 3) Selecione o 'Modo Geral' no instrumento para testes AFIAS.
- 4) Transfira 100 µL da amostra (sangue total/soro/plasma/controle) com auxílio de uma pipeta para o poço de amostras do cartucho.
- 5) Pressione o botão 'Start' na tela.
- 6) O resultado do teste será exibido na tela após 10 minutos.

Modo C-tip

- 1) Insira o cartucho no suporte para cartuchos.
- 2) Transfira 30 µL do sangue total usando uma C-tip.
- 3) Insira a C-tip preenchida com sangue no orifício para ponteiras do cartucho.
- 4) Selecione o 'Modo C-tip' no instrumento para testes AFIAS.
- 5) Pressione o botão 'Start' na tela.
- 6) O resultado do teste será exibido na tela após 10 minutos.

▶ AFIAS-10

Modo Normal

- 1) Insira o cartucho no suporte para cartuchos.
- 2) Insira uma ponteira no orifício para ponteiras do cartucho.
- 3) Aperte o botão 'Load' na baía que contém o cartucho com a ponteira para ler o código de barras do cartucho e confirme o nome do item escrito no cartucho.
- 4) Insira o tubo de amostra na estante para tubos.
- 5) Insira a estante para tubos na parte de carregamento da estação de amostragem.
- 6) Aperte o botão 'Start' na tela.
- 7) O resultado do teste será exibido na tela após 10 minutos.

Modo Emergência - General tip

- 1) O procedimento do teste é o mesmo que o 'Modo Normal' do item 1) ao item 3).
- 2) Converta para o 'Modo Emergência' no AFIAS-10.
- 3) Selecione o tipo de ponteira (general tip) na tela.
- 4) Selecione o tipo de amostra (sangue total/soro/plasma) na tela.
- 5) Transfira 100 µL da amostra com auxílio de uma pipeta para o poço de amostras do cartucho.
- 6) Aperte o botão 'Start' na tela.
- 7) O resultado do teste será exibido na tela após 10 minutos.

Modo Emergência – C-tip

- 1) Insira o cartucho no suporte para cartuchos.
- 2) Transfira 30 µL do sangue total usando uma C-tip.
- 3) Insira a C-tip preenchida com sangue no orifício para ponteiras do cartucho.
- 4) Aperte o botão 'Load' na baía que contém o cartucho com a ponteira para ler o código de barras do cartucho e confirme o nome do item escrito no cartucho.
- 5) Converta para o 'Modo Emergência' no AFIAS-10.
- 6) Selecione o tipo de ponteira (C-tip) na tela.
- 7) Aperte o botão 'Start' na tela.
- 8) O resultado do teste será exibido na tela após 10 minutos.

INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO

- O instrumento para testes AFIAS calcula o resultado do teste automaticamente e exibe a concentração de ustekinumabe na amostra teste em termos de µg/mL.
- Faixa de medição: 0,5 - 20 µg/mL.

CONTROLE DE QUALIDADE

- Testes de controle de qualidade (CQ) são parte das boas práticas laboratoriais para confirmar os resultados esperados e a validade do ensaio e devem ser realizados em intervalos regulares.
- Os testes de controle de qualidade também devem ser realizados sempre que houver alguma dúvida em relação a validade dos resultados.
- Os materiais de controle são fornecidos mediante solicitação com o **AFIAS Ustekinumab**. Para obter mais informações sobre a obtenção dos controles, entre em contato com a **BioSys Ltda.** (Consulte as instruções de uso do material de controle.)

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

- **Sensibilidade Analítica**
 - Limite do Branco (LoB) 0,02 µg/mL
 - Limite de Detecção (LoD) 0,07 µg/mL
 - Limite de Quantificação (LoQ) 0,50 µg/mL

- **Efeito Hook**
Não há efeito Hook em concentrações de ustekinumabe até 600 µg/mL.

- **Especificidade Analítica**
 - Reatividade cruzada
Biomoléculas como as listadas na tabela foram adicionadas às amostras de teste em concentrações muito superiores aos seus níveis fisiológicos normais no sangue. Os resultados do teste **AFIAS Ustekinumab** não mostraram nenhuma reatividade cruzada significativa com essas biomoléculas.

Material de reatividade cruzada	Concentração
Infliximabe	100 µg/mL
Adalimumabe	100 µg/mL
Etanercepte	100 µg/mL
Golimumabe	100 µg/mL
Bevacizumabe	500 µg/mL
Rituximabe	500 µg/mL
Trastuzumabe	500 µg/mL
Vedolizumabe	500 µg/mL

- Interferência
Os materiais interferentes listados na tabela a seguir foram adicionados às amostras teste nas concentrações descritas abaixo. Os resultados obtidos com o **AFIAS Ustekinumab** não apresentaram interferência significativa com esses materiais.

Interferentes	Concentração
Hemoglobina	1000 mg/dL
Bilirrubina (conjugada)	40 mg/dL
Triglicerídeos	1500 mg/dL
Fator reumatóide	200 UI/mL
Albumina sérica humana	6 g/dL

- **Precisão**

- Estudo unicêntrico

Repetibilidade (precisão na corrida)

Precisão no laboratório (Precisão total)

Precisão lote a lote

3 lotes do **AFIAS Ustekinumab** foram testados por 20 dias. Cada material padrão foi testado 2 vezes por dia. Para cada teste, cada material foi testado em duplicata.

Ustekinumabe [µg/mL]	Repetibilidade		Precisão no laboratório		Precisão lote a lote	
	Média µg/mL	CV (%)	Média µg/mL	CV (%)	Média [µg/mL]	CV (%)
1	1,25	6,3	1,25	6,7	1,24	6,9
5	5,65	7,7	5,68	7,9	5,70	8,2
10	11,15	9,1	10,71	9,2	10,69	8,6

- Estudo multicêntrico

Reprodutibilidade

1 lote do **AFIAS Ustekinumab** foi testado por 5 dias em 3 locais diferentes (1 pessoa por local, 1 instrumento por local). Cada material padrão foi testado 1 vez em 5 replicatas por dia.

Ustekinumabe [µg/mL]	Estudo multicêntrico	
	Média [µg/mL]	CV (%)
1	1,00	5,2
5	4,98	5,9
10	9,92	5,5

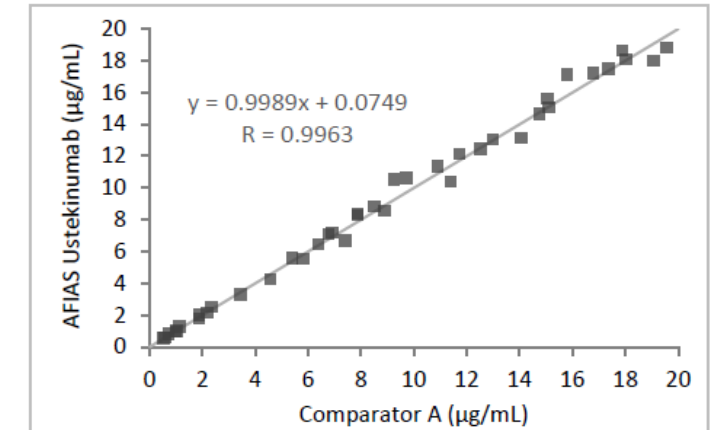
■ **Acurácia**

A acurácia foi confirmada testando 3 lotes diferentes do **AFIAS Ustekinumab**. Os testes foram repetidos 10 vezes em cada concentração do controle padrão.

Ustekinumabe [µg/mL]	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Média [µg/mL]	Recuperação (%)
0,70	0,71	0,71	0,71	0,71	102%
1,48	1,48	1,48	1,48	1,48	100%
2,45	2,45	2,47	2,46	2,46	100%
4,40	4,43	4,45	4,46	4,45	101%
12,20	12,44	12,21	12,37	12,34	101%
16,10	16,37	16,10	16,37	16,28	101%

■ **Comparabilidade**

As concentrações de ustekinumabe de 40 amostras clínicas foram quantificadas de modo independente com o **AFIAS Ustekinumab** e com o **Comparador A (ELISA)**, conforme indicado nos procedimentos de teste. Os resultados dos testes foram comparados e sua comparabilidade investigada por regressão linear e pelo coeficiente de correlação (R). A equação de regressão e coeficiente de correlação estão apresentados a seguir.



GARANTIA

Esta instrução de uso deve ser lida atentamente antes da utilização do produto e as instruções nela contidas devem ser rigorosamente cumpridas. A confiabilidade dos resultados do teste não poderá ser garantida em caso de desvio às instruções.

DESCARTE

Seguir as disposições da resolução sobre o regulamento técnico para gerenciamento de resíduos de serviços de saúde, bem como outras práticas de biossegurança equivalentes.













REFERÊNCIAS

1. "Interleukin (IL)-12 and IL-23 and Their Conflicting Roles in Cancer." Juming Yan, Mark J. Smyth, and Michele W.L. Teng. 2018
2. "Interleukin 12/interleukin 23 pathway: Biological basis and therapeutic effect in patients with Crohn's disease." Ioanna Aggeletopoulou, Stelios F Assimakopoulos, Christos Konstantakis, Christos Triantos. 2018.
3. "How to Optimize Treatment With Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Lessons Learned From Clinical Trials and Real-World Data." Ana Gutiérrez1 and Iago Rodríguez-Lago. 2021.
4. "Ustekinumab in psoriatic arthritis and related phenotypes, Ther Adv Chronic Dis." Isobel Dobbin-Sears, Janet Roberts, Darren D. O'Rielly, and Proton Rahman. 2018.
5. "Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease." Adedokun, O.J.; Xu, Z.; Gasink, C.; Jacobstein, D.; Szapary, P.; Johanns, J.; Gao, L.-L.; Davis, H.M.; Hanauer, S.B.; Feagan, B.G.; et al. 2018.
6. "Exposure-Response to SC Ustekinumab in Moderate – Severe Crohn's Disease: Results From the IM-UNITI Maintenance Study." Adedokun, O.; Xu, Z.H.; Gasink, C.; Jacobstein, D.; Szapary, P.; Johanns, J.; Gao, L.-L.; Davis, H.; Hanauer, S.; Feagan, B.; et al. 2018.
7. "Monitoring vedolizumab and ustekinumab drug levels in patients with inflammatory bowel disease: Hype or hope?" Alsoud, D.; Vermeire, S.; Verstockt, B. 2020.
8. "Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with Ustekinumab, Vedolizumab and Tofacitinib in Inflammatory Bowel Disease." Sophie Restellini and Waqqas Afif. 2021.

Instruções de Uso

Para uso em diagnóstico *in vitro*

Observação: Favor consultar a tabela abaixo para identificar os diversos símbolos:

	Quantidade suficiente para <n> ensaios
	Consultar as instruções para utilização
	Validade
	Código do lote
	Número de catálogo
	Cuidado
	Fabricante
	Representante autorizado na Comunidade Europeia
	Produto para a saúde para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Limite de temperatura
	Não reutilizar
	Esse produto cumpre com os requerimentos da Diretiva 98/79/EC acerca dos dispositivos médicos para diagnóstico <i>in vitro</i> .

Boditech Med Inc.

43, Geodudanji 1-gil, Dongnae-myeon, Chuncheon-si,
Gang-won-do, 24398, Republic of Korea
Tel: +(82) -33-243-1400
Fax: +(82) -33-243-9373
www.boditech.co.kr

Fabricante: Boditech Med Incorporated
Regularizado por: BioSys Ltda
Rua Coronel Gomes Machado, 358, Centro, Niterói, RJ
CEP: 24020-112
CNPJ: 02.220.795/0001-79
Anvisa: 10350840494
SAC: +55 21 3907-2534 / 0800 015 1414
sac@biosys.com.br www.biosys.com.br