

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Helicobacter Test INFAI 75 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Weithalsgefäß enthält 75 mg ¹³C-Harnstoff Pulver. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Klare, farblose Lösung.

4. Klinische Angaben**4.1. Anwendungsgebiete**

Der Helicobacter Test INFAI kann zur in vivo Diagnose einer *Helicobacter pylori* Infektion des Magens und des Zwölffingerdarms angewendet werden bei:

- Erwachsenen,
- Jugendlichen mit möglichem peptischen Ulkus.

Dieses Arzneimittel ist nur zur medizinischen Diagnose bestimmt.

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden und unter angemessener ärztlicher Aufsicht.

Helicobacter Test INFAI ist ein Atemtest zur einmaligen Anwendung. Patienten ab 12 Jahren müssen den Inhalt eines Weithalsgefäßes mit 75 mg einnehmen.

Zur Durchführung des Tests sind 200 ml 100%iger Orangensaft oder 1 g Zitronensäure gelöst in 200 ml Wasser (als vorweg eingenommene Testmahlzeit) sowie Trinkwasser (zum Lösen des ¹³C-Harnstoff-Pulvers) für Patienten ab 12 Jahren und älter notwendig.

Der Patient muss vor der Anwendung mehr als 6 Stunden gefastet haben, vorzugsweise über Nacht. Die Durchführung des Tests dauert ca. 40 Minuten.

Sollte es notwendig sein, den Test zu wiederholen, darf dies nicht vor dem nächsten Tag erfolgen.

Eine Keimreduktion von *Helicobacter pylori* kann zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Daher soll der Test frühestens 4 Wochen nach systemischer antibakterieller Therapie und 2 Wochen nach der letzten Verabreichung eines säuresekretionshemmenden Medikamentes durchgeführt werden. Beides kann den *Helicobacter pylori* Status beeinflussen. Dies ist insbesondere nach einer Helicobacter-Eradikationstherapie wichtig.

Es ist wichtig, die Hinweise zur Handhabung genau zu befolgen (siehe Abschnitt 6.6), andernfalls kann die Validität des Ergebnisses fragwürdig sein.

4.3. Gegenanzeigen

Der Test darf nicht bei Patienten mit einer nachgewiesenen oder vermuteten Infektion des Magens oder mit atrophischer Gastritis, die den Harnstoff-Atemtest stören könnte, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein positives Testergebnis allein rechtfertigt nicht eine Indikation für eine Eradikationstherapie. Invasive endoskopische Untersuchungen können zur Differentialdiagnostik angezeigt sein, um zu untersuchen, ob andere Komplikationen vorliegen, wie z.B. Ulzera, eine über eine Autoimmunreaktion ausgelöste Magenschleimhautentzündung und maligne Tumore.

Es liegen nicht genügend Erkenntnisse über die diagnostische Zuverlässigkeit des Helicobacter Test INFAI vor, um seine Anwendung bei Patienten mit Magenresektion empfehlen zu können.

Für Kinder ab 3 Jahren gibt es Helicobacter Test INFAI für Kinder von 3 bis 11.

In vereinzelt Fällen einer Magenschleimhautentzündung vom Typ A (atrophische Gastritis) kann der Atemtest zu falsch-positiven Ergebnissen führen; andere Untersuchungen können erforderlich sein, um den *Helicobacter pylori* Status zu bestätigen.

Falls der Patient während des Testverfahrens erbricht, was eine Wiederholung des Testes erfordert, darf dies erst am nächsten Tag im nüchternen Zustand erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Helicobacter Test INFAI wird durch alle Arzneimittel, die einen Einfluss auf den *Helicobacter pylori*-Status oder die Urease-Aktivität ausüben, beeinträchtigt.

4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist nicht zu erwarten, dass die Durchführung des Atemtests während Schwangerschaft und Stillzeit eine schädliche Wirkung hat.

Es wird empfohlen, die Gebrauchsinformationen der Arzneimittel, die zur Eradikationstherapie eingesetzt werden, hinsichtlich der Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit zu lesen.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der Helicobacter Test INFAI hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8. Nebenwirkungen

Keine bekannt.

4.9. Überdosierung

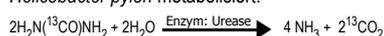
Aufgrund der Tatsache, dass nur 75 mg ¹³C-Harnstoff verabreicht wird, ist eine Überdosierung nicht zu erwarten.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Diagnostika, ATC-Code: VO4CX

Für eine Menge von 75 mg ¹³C Harnstoff, die als Einzeldosis beim Atemtest verabreicht wird, ist keine pharmakodynamische Aktivität beschrieben.

Nach der oralen Verabreichung erreicht der markierte Harnstoff die Magenmukosa. In Anwesenheit von *Helicobacter pylori* wird der ¹³C Harnstoff durch das Urease-Enzym des *Helicobacter pylori* metabolisiert.



Kohlendioxid diffundiert in die Blutgefäße. Von dort wird es als Bikarbonat in die Lungen transportiert und dann als ¹³CO₂ ausgeatmet.

In Anwesenheit von bakterieller Urease ist das Verhältnis der ¹³C/¹²C Kohlenstoffisotope signifikant verändert. Die in den Atemluftproben enthaltene Menge ¹³CO₂ wird mit Hilfe der nicht-dispersiven Infrarot-Spektroskopie (NDIR) bestimmt und als absolutes Verhältnis (Δδ-Wert) zwischen dem 00 Minuten- und dem 30 Minuten-Wert angegeben.

Urease wird im Magen ausschließlich von *Helicobacter pylori* gebildet. Andere Urease-produzierende Bakterien konnten in der Magenflora nur selten nachgewiesen werden.

Der Grenzwert zur Unterscheidung von *Helicobacter pylori*-negativen und positiven Patienten ist als Δδ-Wert von 4 ‰ festgelegt. Dies bedeutet, dass ein Anstieg des Δδ-Wertes um mehr als 4 ‰ eine Infektion anzeigt. Im Vergleich zu bioptischen Diagnostika zum Nachweis einer Infektion mit *Helicobacter pylori*, erreicht der Atemtest in klinischen Studien mit 457 Patienten eine Sensitivität von 96,5 % bis 97,9 % [95 %-CI: 94,05 % - 99,72 %] und eine Spezifität von 96,7 % bis 100 % [95 %-CI: 94,17 % - 103,63 %].

Bei Abwesenheit bakterieller Urease wird der gesamte verabreichte Harnstoff nach Resorption durch den Gastrointestinaltrakt wie endogener Harnstoff metabolisiert. Der aufgrund der oben beschriebenen bakteriellen Hydrolyse gebildete Ammoniak wird in Form von NH₄⁺ in den Stoffwechsel aufgenommen.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Der oral applizierte ¹³C Harnstoff wird zu Kohlendioxid und Ammoniak metabolisiert oder wird in den körpereigenen Harnstoff-Zyklus integriert. Jeder Anstieg von ¹³CO₂ wird mit der Isotopen-Analyse gemessen.

Absorption und Distribution von ¹³CO₂ ist schneller als die Urease-Reaktion. Die Spaltung des ¹³C Harnstoffs durch die Helicobacter-Urease ist deshalb der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des gesamten Prozesses.

Nur bei *Helicobacter pylori*-positiven Patienten führt die Verabreichung von 75 mg markiertem Harnstoff innerhalb der ersten 30 Minuten zu einem wesentlichen Anstieg von ¹³CO₂ in der Atemluftprobe.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Keine Bedenken im Zusammenhang mit der klinischen Anwendung des Produktes.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Ein Test-Kit enthält folgende Bestandteile:

- Weithalsgefäß (10 ml Volumen, Polystyrol mit Polyethylen-Schnappdeckel) mit 75 mg ¹³C Harnstoff Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
 - **Atembeutel:**
 - Probenzeit: 00-Minuten Wert
 - Probenzeit: 30-Minuten Wert
 - Biegsamer Strohhalm für die Abgabe der Atemproben in die entsprechenden Probenbehältnisse
 - Datenblatt für die Patientendokumentation
 - Packungsbeilage
 - Barcode, Etiketten und Aufkleber
- ➔ In **Clinipac 50** ist Material zur Testdurchführung für 50 Patienten vorhanden.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Der Test ist in Anwesenheit einer fachlich qualifizierten Person durchzuführen.
- Jeder Patient ist entsprechend dem mitgelieferten Datenblatt zu dokumentieren. Es wird empfohlen, dass der Patient den Test in Ruhelage durchführt.
- Der Test beginnt mit der Sammlung von Proben zur Bestimmung der Ausgangswerte (00 Minuten-Wert):
 - Den Strohhalm und den Atembeutel mit der Aufschrift "Probenzeit: 00 Minuten-Wert" aus dem Testset nehmen.
 - Stopfen von einem der Atembeutel entfernen, den Strohhalm auswickeln und in das Behältnis halten.
 - Der Patient atmet nun behutsam durch den Strohhalm aus.
 - Unter fortgesetztem Ausatmen muss der Patient den Strohhalm aus dem Atembeutel ziehen und den Atembeutel sofort mit dem Stopfen verschließen. (Falls der Atembeutel länger als 30 Sekunden geöffnet bleibt, kann das Testergebnis verfälscht sein.)
 - Den Atembeutel senkrecht halten und das Barcodeetikett "00 Minuten-Wert" aufkleben.
- Nun müssen vom Patienten unverzüglich 200 ml 100%iger Orangensaft oder 1 g Zitronensäure gelöst in 200 ml Wasser ohne Unterbrechung getrunken werden.
- Jetzt folgt die Herstellung der Testlösung:
 - Das Weithalsgefäß mit der Aufschrift "¹³C Harnstoff-Pulver" wird aus dem Testset entnommen, geöffnet und zu etwa dreiviertel seines Volumens mit Trinkwasser gefüllt.
 - Das Weithalsgefäß schließen und vorsichtig schütteln, bis das Pulver ganz gelöst ist. Den Inhalt in ein Trinkglas gießen.
 - Das ¹³C Harnstoff Weithalsgefäß noch ein zweites und drittes Mal bis zum Rand mit Wasser füllen und den Inhalt jeweils in das Trinkglas gießen (die Gesamtmenge an Trinkwasser sollte ungefähr 30 ml betragen).
- Diese Testlösung muss nun sofort vom Patienten getrunken werden und die Einnahmezeit muss festgehalten werden.
- 30 Minuten nach der Einnahme der Testlösung wird die "30-Minuten-Wert"-Probe im in der Packung verbliebenen Atembeutel (Aufschrift: "Probenzeit: 30-Minuten-Wert") gesammelt. Man benutzt das Barcodeetikett "30-Minuten-Wert" für diese Probe.

- Das vorgesehene Barcodeetikett auf das Datenblatt zur Patientendokumentation kleben. Nach Beendigung des Tests wird die Packung mit dem vorgesehenen Aufkleber verschlossen.
- Die Atembeutel müssen dann in der Originalverpackung zu einem qualifizierten Labor zur Analyse geschickt werden.

6.7. Analyse der Atemproben und Testspezifikationen für Labore

Die in 100 ml Atembeuteln gesammelten Atemproben werden mit einem nicht-dispersiven Infrarot-Spektroskop (NDIR) analysiert.

Die Bestimmung des ¹³C/¹²C Isotopenverhältnisses des Kohlendioxids der Atemproben ist ein integrierter Bestandteil des Testkits Helicobacter Test INFAI. Die Genauigkeit des Tests hängt entscheidend von der Qualität der Atemanalyse ab. Die Gerätespezifikationen des IR-Spektroskops wie Linearität, Stabilität (Referenzgas-Präzision) und die Präzision der Messung sind für die Genauigkeit der Analyse von fundamentaler Bedeutung.

Es muss sichergestellt sein, dass die Analyse von einem qualifizierten Labor durchgeführt wird. Es wird empfohlen, die Atemprobe so schnell wie möglich nach der Probenahme zu messen, auf jeden Fall nicht später als 4 Wochen danach.

Die im Zulassungsantrag validierte Methode ist wie folgt beschrieben:

Probenvorbereitung für die IR-Spektroskopie

Die Bestimmung des ¹³C/¹²C-Verhältnisses im Kohlendioxid der Atemproben erfolgt direkt in der Atemluft. Die Atemluft aus den Probenbeuteln wird dem IR-Spektroskop durch eine Gasdosierpumpe zugeführt. Der Wassergehalt der Atemprobe wird über einen Nafion-Messgastrockner weitestgehend konstant gehalten. Die für die Kalibrierung und Messung notwendige CO₂-freie Luft (Nullgas) wird über einen im Analysator integrierten CO₂-Absorber erzeugt.

Infrarot-Spektroskopische Analyse

Zur Analyse des Kohlendioxids im Atemgas wird die mit dem Strahler erzeugte breitbandige Infrarot-Strahlung als Strahlenbündel mittels Blendenrad abwechselnd durch die Mess- bzw. Vergleichskammer der Messkuvette gesandt und tritt dann in Form der beiden modulierten Strahlenbündel in die Infrarotdetektoren ein. Bei den Infrarotdetektoren handelt es sich um Zweischicht-Durchstrahl-detektoren mit vorderer und hinterer Kammer, von denen beide mit je einem der zu messenden isotopisch reinen Gase (¹³CO₂ bzw. ¹²CO₂) gefüllt sind. Die Infrarot-Strahlung in der Messkammer wird durch die zu messende Gaskomponente geschwächt. Dadurch wird das Strahlungsgleichgewicht zwischen dem Strahl der Mess- und der Vergleichskammer gestört. Dies führt zu Temperaturschwankungen, was wiederum eine Druckschwankung in der Vorderkammer des Infrarotdetektors verursacht. Ein mit dieser Kammer verbundener Membrankondensator, der einer hochohmigen Gleichspannung ausgesetzt ist, transformiert diese Druckschwankungen in eine Wechselspannung. Dies ist eine Bestimmung der Isotopenzusammensetzung des Kohlendioxids aus dem Atem.

Probeneinlass

Der Einlass des Probengases erfolgt über ein halbautomatisches Probeneinlass-System. Das Messgas wird dem im Kreislaufsystem des Analysators enthaltenen CO₂-freien Spülgas (Nullgas) kontrolliert zudosiert, wodurch die

Messung des ¹³C/¹²C-Isotopenverhältnisses bei nahezu jeder Konzentration oberhalb von 1 % CO₂ möglich ist.

Spezifikationen für die Bestimmung des ¹³C/¹²C Verhältnisses

Grundlage des Atemtests ist die Verabreichung eines spezifisch markierten ¹³C Harnstoffs, dessen metabolischer Abbau durch die Messung von ¹³CO₂ in der ausgeatmeten Luft wiedergegeben werden kann.

Das IR-Spektroskop muss folgende Spezifikationen erfüllen:

- Mehrfach-Reproduktion: Mindestens 3 Mehrfachanalysen einer Probe während der Messung
- Sicherheitsbeschränkung: Speicherung der Messparameter und Messergebnisse unter Zugangsbeschränkung, zur Unterbindung von nachträglichen Manipulationen

Die Einhaltung der Spezifikationen wird durch Tests zur Linearität, Stabilität und zur Präzision der Messung überprüft.

Die Nullpunkt-Einstellung des Detektors wird mit Null-Gas im Spektroskop generiert. Die Endpunkt-Einstellung des Detektors wird mit Kalibriergas mit bekannten Konzentrationen eingestellt.

- Linearität: ≤ 0,5 % bei Atemproben, mit CO₂ Konzentrationen zwischen 1 % und 7 %
- Stabilität: ≤ 0,3 % bei 10 aufeinander folgenden Messungen
- Präzision der Messung: ≤ 0,5 % bei ¹³C in natürlicher Häufigkeit in einem 100 ml Atemgasbeutel mit 3 % CO₂ Konzentration in der Probe

Eine *Helicobacter pylori*-Infektion ist nachgewiesen, wenn die Differenz von ¹³C/¹²C des Ausgangswertes und des 30 Minuten-Wertes 4,0 ‰ übersteigt.

Alternativ können alle weiteren validierten Methoden in qualifizierten Labors angewendet werden.

7. Inhaber der Zulassung

INFAI, Institut für biomedizinische Analytik & NMR-Imaging GmbH
Universitätsstraße 142
D-44799
Bochum
Deutschland

8. Zulassungsnummer

EU/1/97/045/002
EU/1/97/045/004

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung:

Datum der Erteilung der Zulassung: 02/05/2002
Datum der letzten Verlaengerung: 10/10/2007

10. Stand der Information

03/2008