

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Helicobacter Test INFAI für Kinder im Alter von 3-11
45 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum
Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Weithalsgefäß enthält 45 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 für Kinder im Alter von
3-11 Jahren kann zur in vivo Diagnose einer
Helicobacter pylori Infektion des Magens und des
Zwölffingerdarms angewendet werden bei:

- zur Überprüfung der erfolgreichen
Eradikationstherapie, oder
- wenn ein invasiver Test nicht durchgeführt
werden kann, oder
- zur Abklärung unklarer Ergebnisse aus dem
invasiven Test.

Dieses Arzneimittel ist nur zur medizinischen Dia-
gnose 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 für Kinder im Alter von 3-11
Jahren ist ein Atemtest zur einmaligen Anwendung.
Kinder im Alter von 3 bis 11 Jahren müssen den
Inhalt eines Weithalsgefäßes mit 45 mg einnehmen.

Zur Durchführung des Tests sind 100 ml 100%iger
Orangensaft (als vorweg eingenommene Testmahl-
zeit) sowie Trinkwasser (zum Lösen des ¹³C-
Harnstoff-Pulvers) für Patienten im Alter von 3 bis 11
Jahren 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 säuresekretions-
hemmenden 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 dia-
gnostische Zuverlässigkeit des Helicobacter Test
INFAI für Kinder im Alter von 3-11 vor, um seine
Anwendung bei Patienten mit Magenresektion und
bei Kindern unter 3 Jahren empfehlen zu können.

In vereinzelt Fällen einer Magenschleimhautent-
zündung 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 er-
bricht, 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 für Kinder im Alter von 3-11
wird durch alle Arzneimittel, die einen Einfluss auf
den *Helicobacter pylori*-Status oder die Urease-
Aktivität ausüben, beeinträchtigt.

4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend.

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

Keine.

4.8. Nebenwirkungen

Keine bekannt.

4.9. Überdosierung

Aufgrund der Tatsache, dass nur 45 mg ¹³C-
Harnstoff verabreicht wird, ist eine Überdosierung
nicht zu erwarten.

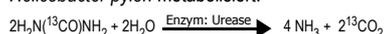
5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Diagno-
stika, ATC-Code: VO4CX

Für eine Menge von 45 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 Isotopen-Verhältnis-
Massen-Spektrometrie (IRMS) 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
biotischen Diagnostika zum Nachweis einer
Infektion mit *Helicobacter pylori*, erreicht der
Atemtest in einer klinischen Studie bei 168
Patienten im Alter von 3 bis 11 eine Sensitivität von
98,4 % [90 %-CI: ≥ 93,9 %] und eine Spezifität von
98,1 % [90 %-CI: ≥ 95,1 %].

Bei Abwesenheit bakterieller Urease wird der
gesamte verabreichte Harnstoff nach Resorption
durch den Gastrointestinaltrakt wie endogener Harn-
stoff metabolisiert. Der aufgrund der oben beschrie-
benen 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 45 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 Eigenschaften

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 45 mg ¹³C Harnstoff Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
- Etikettierte **Glas- oder Plastikbehältnisse** zur Aufnahme, Aufbewahrung und Transport der Atemproben zur Analyse:
 - 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

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 die beiden Probenröhrchen mit der Aufschrift "Probenzeit: 00 Minuten-Wert" aus dem Testset nehmen.
 - Stopfen von einem der Probenröhrchen entfernen, den Strohhalm auswickeln und in das Behältnis halten.
 - Der Patient atmet nun behutsam durch den Strohhalm aus, bis die Innenwand des Probenröhrchens beschlägt.
 - Unter fortgesetztem Ausatmen muss der Patient den Strohhalm aus dem Probenröhrchen ziehen und das Röhrchen sofort mit dem Stopfen verschließen. (Falls das Probenröhrchen länger als 30 Sekunden geöffnet bleibt, kann das Testergebnis verfälscht sein.)
 - Das Probenröhrchen senkrecht halten und das Barcodeetikett "00 Minuten-Wert" so um das Probenröhrchen aufkleben, dass die Linien des Barcode in horizontaler Ebene verlaufen.
- Das zweite Probenröhrchen (Aufschrift: "Probenzeit: 30 Minuten-Wert") mit Atem füllen, in dem man nach dem gleichen Prozedere vorgeht.
- Nun müssen vom Patienten unverzüglich 100 ml 100%iger Orangensaft oder 1 g Zitronensäure gelöst in 100 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 werden die "30-Minuten-Wert"-Proben in den beiden in der Packung verbliebenen Behältnissen (Aufschrift: "Probenzeit: 30-Minuten-Wert") wie unter Schritt 3 und 4 beschrieben, gesammelt. Man benutzt die Barcodeetiketten "30-Minuten-Wert" für diese Proben.
- Das vorgesehene Barcodeetikett auf das Datenblatt zur Patientendokumentation kleben. Nach Beendigung des Tests wird die Packung mit dem vorgesehenen Aufkleber verschlossen.
- Die Probenröhrchen müssen dann in der Originalverpackung zu einem qualifizierten Labor zur Analyse geschickt werden.

Analyse der Atemproben und Testspezifikationen für Labore

Die in 10 ml Glas- oder Plastikprobenröhrchen gesammelten Atemproben werden mit einem Isotopen-Verhältnis-Massenspektrometer (IRMS) analysiert.

Die Bestimmung des ¹³C/¹²C Isotopenverhältnisses des Kohlendioxids der Atemproben ist ein integrierter Bestandteil des Testkits Helicobacter Test INFAI für Kinder im Alter von 3-11. Die Genauigkeit des Tests hängt entscheidend von der Qualität der Atemanalyse ab. Die Gerätespezifikationen des Massenspektrometers 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. Die im Zulassungsantrag validierte Methode ist wie folgt beschrieben:

Probenvorbereitung für IRMS

Zur massenspektrometrischen Bestimmung des ¹³C/¹²C Verhältnisses im Kohlendioxid der Atemproben muss das Kohlendioxid aus der Probe isoliert und dem Massenspektrometer zugeführt werden. Das automatische Probenaufbereitungssystem des für die Analyse des Atemtests vorgeschriebenen Isotopenmassenspektrometers basiert auf einer gaschromatographischen Trennung mittels "Continuous-flow"-Technik.

Das Wasser der Atemprobe wird durch eine Nafion-Wasserfalle oder durch das gaschromatographische System, welches die einzelnen gasförmigen Bestandteile mit Helium als Eluent auftrennt, entfernt. Die durch Auftrennung isolierten Gase der Atemluft werden durch einen Ionisierungsdetektor nachgewiesen. Das Kohlendioxid wird durch seine charakteristische Retentionszeit identifiziert und in das massenspektrometrische System überführt.

Massenspektrometrische Analyse

Zur Analyse des isolierten Kohlendioxids werden die Gasmoleküle ionisiert, in einem Ionenstrahl gebündelt, in einem elektrischen Feld beschleunigt, in einem magnetischen Feld abgelenkt und aufgespalten und schließlich quantitativ erfasst. Diese fünf Schritte finden im so genannten Analysator des Massenspektrometers statt, der sich in die Bereiche Quelle, Flugrohr und Kollektor aufteilen lässt. Ionisation, Bündelung des Strahls und Beschleunigung geschehen in der Quelle, die magnetische Ablenkung erfolgt im Flugrohr, und im Kollektor werden die Isotopenbestandteile quantitativ nachgewiesen.

Probeneinlass

Zum Einlass von Kohlendioxid in den Analysator

sind mehrere Systeme denkbar. Für die Analyse von Atemproben ist der individuelle Abgleich des Kohlendioxids der Atemprobe zu einem Kohlendioxid-Referenz-Standardgas essentiell. Dieser Abgleich stellt die hohe Genauigkeit des Systems sicher, da die Berechnung des Isotopengehalts vom Kohlendioxid der Atemprobe direkt im Vergleich zu einem unabhängigen Standard erfolgt.

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 Massenspektrometer muss ausgestattet sein mit:

- Mehrfach-Reproduktion: Mindestens 3 Mehrfachanalysen einer Probe während der Messung
- Sicherheitsbeschränkung: Speicherung der Messparameter und Messergebnisse unter Zugangsbeschränkung, zur Unterbindung von nachträglichen Manipulationen
- Justierung: ¹³C/¹²C Verhältnis im Vergleich zu Pee Dee Beliminate (PDB)
- Probenvolumen: < 200 µl

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

Alle Massenspektrometer, die zur Analyse der Atemproben eingesetzt werden, müssen die folgenden Spezifikationen erfüllen:

- Linearität: ≤ 0,5 % bei Atemproben, mit CO₂ Konzentrationen zwischen 1 % und 7 %
- Stabilität: ≤ 0,2 % bei 10 aufeinander folgenden Messungen
- Präzision der Messung: ≤ 0,3 % bei ¹³C in natürlicher Häufigkeit in einem 10 ml Atemprobenröhrchen 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/1/97/045/003

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 10/10/2002
Datum der letzten Verlängerung: 10/10/2007

10. Stand der Information

03/2008