

**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 <sup>13</sup>C-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 <sup>13</sup>C-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 (PZN 215 7869).

In vereinzelten 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**

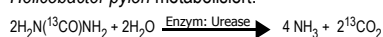
Aufgrund der Tatsache, dass nur 75 mg <sup>13</sup>C-Harnstoff verabreicht wird, ist eine Überdosierung nicht zu erwarten.

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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Diagnostika, ATC-Code: VO4CX

Für eine Menge von 75 mg <sup>13</sup>C 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 <sup>13</sup>C 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 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> ausgeatmet.

In Anwesenheit von bakterieller Urease ist das Verhältnis der <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C Kohlenstoffisotope signifikant verändert. Die in den Atemluftproben enthaltene Menge <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 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 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 %], wobei in klinischen Studien mit 93 Erwachsenen im Alter von 12-17 Jahren, eine Sensitivität von 97,7 % [90 %-CI: 91,3 %] und eine Spezifität von 96,0 % [90 %-CI: 87,7 %].

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 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> in den Stoffwechsel aufgenommen.

**5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften**

Der oral applizierte <sup>13</sup>C Harnstoff wird zu Kohlendioxid und Ammoniak metabolisiert oder wird in den körpereigenen Harnstoff-Zyklus integriert. Jeder Anstieg von <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> wird mit der Isotopen-Analyse gemessen.

Absorption und Distribution von <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> ist schneller als die Urease-Reaktion. Die Spaltung des <sup>13</sup>C 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 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 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 <sup>13</sup>C 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: 00 Minuten-Wert") mit Atem füllen, in dem man nach dem gleichen Prozedere vorgeht.
- 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 "<sup>13</sup>C 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 <sup>13</sup>C 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 <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C 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 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 <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C 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 <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C Verhältnisses**

Grundlage des Atemtests ist die Verabreichung eines spezifisch markierten <sup>13</sup>C Harnstoffs, dessen metabolischer Abbau durch die Messung von <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> in der ausatmeten 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: <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C 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 CO<sub>2</sub> Konzentrationen zwischen 1 % und 7 %
- Stabilität: ≤ 0,2 % bei 10 aufeinander folgenden Messungen
- Präzision der Messung: ≤ 0,3 % bei <sup>13</sup>C in natürlicher Häufigkeit in einem 10 ml Atemprobenröhrchen mit 3 % CO<sub>2</sub> Konzentration in der Probe

Eine *Helicobacter pylori*-Infektion ist nachgewiesen, wenn die Differenz von <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C 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/1/97/045/001

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 14/08/1997  
Datum der letzten Verlängerung: 10/10/2007

**10. Datum der letzten Verlängerung:**

10/10/2007

**11. Stand der Information**

03/2008