

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Helico STATE, poeder voor drank 100 mg/sachet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof:

Een sachet bevat 100 mg ¹³C-ureum

Hulpstof(fen):

Geen

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank

100 mg wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Helico STATE wordt toegediend als *in vivo* diagnose van een gastroduodenaal *Helicobacter pylori* (H. Pylori) infectie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Helico STATE is een ademtest. De dosering voor volwassenen ouder dan 18 jaar (zie onderdeel 4.4) is 100 mg poeder (één sachet) opgelost in 75 ml water.

200 ml sinaasappelsap (voor de maaltijd) is nodig voor de toediening van deze test, als ook kraanwater en een theelepel (om het poeder met ¹³C-ureum op te lossen). De patiënt moet zes uur voor de test vasten, liefst ook de nacht voor de test. De test zelf duurt ongeveer 40 minuten. De test moet herhaald worden, maar dit mag niet op dezelfde dag plaatsvinden; ten vroegste op de daaropvolgende dag.

Onderdrukking van *H. pylori* kan vals negatieve resultaten geven. Om deze reden mag de test niet toegediend worden tot minimaal vier (4) weken voor het beeindigen van systemische antimicrobiële therapie, en voor minimaal vier (4) weken na de laatste dosis maagzuurremmende agentia (zie onderdeel 4.3). Beide therapieën kunnen interfereren met *H. pylori* status. Dit is met name belangrijk na behandeling gericht tegen *H. pylori*.

Het is belangrijk de instructies, gegeven in onderdeel 6.6, zorgvuldig op te volgen zodat de verkregen resultaten betrouwbaar zijn.

4.3 Contra-indicaties

Patiënten met een gedocumenteerde of vermoedbare maag infectie of atrofische gastritis (Zie onderdeel 4.2 en 4.4).

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitsluitend positieve testresultaten zijn onvoldoende indicatief voor behandeling van *H. pylori*. Een differentiële diagnose met invasieve endoscopische technieken kan geïndiceerd zijn om de aanwezigheid van complicerende aandoeningen zoals ulcera, gastritis met een auto-immuun karakter of maligniteiten te onderzoeken. Er zijn onvoldoende data betreffende de diagnostische

betrouwbaarheid van deze test om zijn gebruik in patiënten met gastrectomie of in patiënten jonger dan 18 jaar te rechtvaardigen.

In gevallen van A-gastritis (atrofische gastritis), kan de ademtest vals negatieve resultaten geven en moet daarom niet gebruikt worden (zie onderdeel 4.3). Andere testen kunnen daarom vereist zijn om een *H. pylori* infectie te bevestigen.

Als de patiënt braakt gedurende de testprocedure waardoor het noodzakelijk is om de test te herhalen, kan de test pas herhaald worden na vasten en niet eerder dan de daaropvolgende dag.

De diagnostische betrouwbaarheid van de test is verminderd in patiënten met bloedende peptische ulcers, als gevolg van vals negatieve resultaten, aangezien vroeg begonnen protonpomp inhibitor therapie de effectiviteit van de diagnostische test kan verminderen. Het wordt daarom aangeraden om de test niet uit te gebruiken als deze niet binnen 2 dagen na start van eradicatietherapie kan worden uitgevoerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Helico STATE wordt door alle medicatie die interfereert met *H. pylori* status of urease activiteit aangetast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische data beschikbaar over het gebruik van Helico STATE 100 mg tablet tijdens zwangerschap of borstvoeding. Tot dusver bekend kan deze medicatie gebruikt worden tijdens zwangerschap en borstvoeding, zonder de foetus in gevaar te brengen. De endogene productie van ureum in het lichaam bedraagt 25-35 g per dag. Daarom is het onwaarschijnlijk dat de dosering van 100 mg ureum schadelijk zal zijn voor de zwangerschap of de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Helico STATE heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Er zijn geen ongewenste bijwerkingen bekend van de Helico STATE.

4.9 Overdosering

Gezien het feit dat alleen 100 mg ¹³C-ureum toegediend wordt, is een overdosering niet aannemelijk.

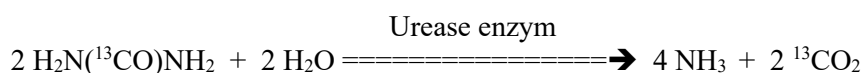
5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere diagnostische agentia, ATC-code: V04CX

Er is geen farmacodynamische activiteit beschreven voor de kwantiteit actieve stof gebruikt in de ademtest (100 mg ureum).

Na orale administratie, komt het gelabelde ureum in contact met het maagslijmvlies. In de aanwezigheid van *H. pylori*, wordt ¹³C-ureum omgezet door het van *H. pylori* afkomstige urease enzym:



Het kooldioxide diffundeert in de bloedvaten. Vervolgens wordt het als bicarbonaat naar de longen getransporteerd en als $^{13}\text{CO}_2$ met de uitgeademde lucht uitgescheiden.

In de aanwezigheid van het bacteriële urease, wordt de verhouding van $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ isotopen in de uitgeademde lucht significant beïnvloed. Het aandeel $^{13}\text{CO}_2$ in de uitgeademde lucht wordt gemeten door gebruik te maken van isotope ratio mass spectrometry (IRMS) en uitgedrukt als het absolute verschil (δ waarde) tussen de meting op $t=0$ en de meting op $t=30$ minuten. Urease wordt in de maag alleen door *H. pylori* geproduceerd; andere bacteriën die urease produceren worden zelden in de maagflora gevonden.

Om een onderscheid te maken tussen *H. pylori*-negatieve en *H. pylori*-positieve patiënten wordt de grens gesteld op een δ waarde van 0.5‰. Dit betekent dat bij een stijging van de δ waarde met meer dan 0.5‰, er een infectie aanwezig is. Vergeleken met de diagnose van een *H. pylori* infectie gesteld door middel van biopsie, heeft de ademtest een hogere sensitiviteit van minstens 95% en een specificiteit van minstens 95%.

Bij afwezigheid van bacteriële urease wordt het geheel aan toegediend ureum geabsorbeerd door het maagdak kanaal en op dezelfde wijze gemetaboliseerd als endogeen ureum. Het vrijgekomen ammonium van de bacteriële hydrolyse wordt omgezet in NH_4^+ .

5.2 Farmacokinetische gegevens

De oraal toegediende ^{13}C -ureum wordt omgezet in kooldioxide en ammonium of wordt geïntegreerd in de endogene ureum pool. Iedere verhoging in $^{13}\text{CO}_2$ zal dan duidelijk in de isotopen analyse zichtbaar worden.

De absorptie en de distributie van $^{13}\text{CO}_2$ vordert sneller dan de urease reactie. Daarom is het afbraakproces van ureum door *H.pylori* urease de snelheid-limiterende stap.

Alleen in *H.pylori*-positieve patiënten veroorzaakt de toediening van 100 mg gelabeld ureum een significante stijging van $^{13}\text{CO}_2$ in de uitgeademde lucht binnen 30 minuten na toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen risico's in relatie tot het klinisch gebruik van dit product.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Iedere test kit bevat

- 100 mg poeder in papier/ alu/ PE sachet,
- 1 flexibel rietje, alleen te gebruiken voor het verzamelen van de ademmonsters
- 1 doos met 4 glazen testbuisjes
- 4 stikkers als volgt gelabeld: time 0 min. (2x) en 30 min. (2x)
- Aanvraagformulier voor ademtest analyse
- Gebruikersinstructies, voor de aanwezig staf
- Patiënten informatiebrochure
- Informatiebrochure voor de professionele staf
- Verzenddoos voor de te verzenden testbuisjes

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gebruikersinstructies

Bereiding

- Het poeder wordt opgelost in glas met 75 ml kraanwater door middel van roeren met een theelepel.
- Naam en geboortedatum van de patiënt worden genoteerd op alle vier de stikkers.
- Het bijgevoegde aanvraagformulier wordt volledig ingevuld, om fouten in het departement waar de ademmonsters worden geanalyseerd te voorkomen.
- 200 ml sinaasappelsap wordt klaargemaakt.

Toediening

- De patiënt neemt een grote ademdeug en ademt langzaam en voluit door het rietje, dat zo diep mogelijk in de bodem van 1 van de testbuisjes is aangebracht. Het buisje wordt naar beneden toe bewogen tijdens de uitademing totdat het rietje uit de bovenkant van het buisje komt, onmiddellijk gevolgd door het aanbrengen van de dop op het buisje. De dop wordt voorzichtig vastgedraaid, maar niet te vast. Als de dop te strak vast zit, kan vervorming van het rubber optreden met lekkage als gevolg.
- Stap 1 wordt herhaald met de tweede of overblijvende testbuisjes

De stikkers met tijd 0 min. worden over de lengte van de testbuisjes geplakt (niet dubbel). De stikkers mogen pas gebruikt worden na overleg met het departement dat de ademmonsters zal analyseren.

- *De patiënt drinkt de helft van de sinaasappelsap*
- *De patiënt drinkt vervolgens de hele ureum oplossing, terwijl de tijd wordt genoteerd of vastgesteld met behulp van een stopwatch. Er moet worden nagegaan of de ureum oplossing niet te lang in de mond van de patiënt wordt gehouden.*
- *Onmiddellijk daarna wordt de resterende sinaasappelsap door de patiënt opgedronken.*
- Ademmonsters 3 en 4 worden 30 minuten nadat de patiënt de ureum oplossing heeft opgedronken verzameld zoals onder stap 1 is vermeld, en de stikkers met “tijd 30 min.” worden op de testbuisjes bevestigd.
- Buisjes en aanvraagformulier worden teruggestopt in de verzenddoos; de aanvrager wordt op de doos genoteerd en het geheel wordt verzonden naar de afdeling of het laboratorium dat de testbuisjes analyseert.

Afhandelinginstructies

De in glas of plastic verzamelde ademmonsters worden onderzocht door middel van een Isotope Ratio Mass Spectrometer (IRMS).

De analyse van de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ratio in de kooldioxide van de ademlucht is een integraal deel van de Helico STATE diagnostiekit. De nauwkeurigheid van de test is sterk afhankelijk van de kwaliteit van de ademanalyse. De specificatie van de massaspectrometer parameters, zoals lineariteit, stabiliteit (referentie gas nauwkeurigheid) en de nauwkeurigheid van de meting zijn fundamenteel voor de nauwkeurigheid van het systeem.

Het is essentieel dat de analyse wordt uitgevoerd door een gekwalificeerd laboratorium.

Het voorbereiden van de monsters

Om de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ratio in de ademlucht te bepalen met behulp van de massaspectrometer analyse, moet het kooldioxide van de ademlucht geïsoleerd worden en in de massaspectrometer aangebracht worden. Het automatische voorbehandelingsysteem voor de isotopen massaspectrometrie dat speciaal bedoeld is voor de ademanalyse is gebaseerd op een gaschromatografisch continue flow separatie techniek.

De individuele gassen in het ademmonster worden gescheiden door gebruik te maken van gaschromatografie. Hiervoor wordt het ademmonster geïnjecteerd in een helium draaggasstroom en toegevoegd aan de separatie kolom. Na passage door de kolom, wordt het water verzameld door een Nafion waterkraan en de andere gassen worden verder door een ionenbron van de massaspectrometer geleid. De fractie met kooldioxide kan geïdentificeerd worden door zijn typische doorlooptijd.

Massa spectrometer analyse

Om het geïsoleerde kooldioxide gasmonster te analyseren moeten de moleculen geïoniseerd worden. De gevormde ionen worden in de straal geconcentreerd en versneld in een elektrisch veld. Dan worden ze afgebogen in een magnetisch veld en gedetecteerd. Deze vijf processen vinden plaats in het analyse gedeelte van de massaspectrometer, dat uit drie verschillende delen bestaat: de ionenbron, de ionengeleidingsbuis en de verzamelaar. Ionisatie, straalvorming en versnelling vinden plaats in de ionenbron, de magnetische afbuiging in de geleidingsbuis en de detectie in de verzamelaar. Gedurende de afbuiging, worden de $^{13}\text{CO}_2$ ionen gescheiden van de $^{12}\text{CO}_2$ ionen.

Monster input (gasreferentie)

Om de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ratio in de ademlucht te kunnen meten, is het essentieel om de individuele meetwaarden te vergelijken met dat van een referentie CO_2 gas met een bekend $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ratio. Dit verzekert een hoge mate van nauwkeurigheid van het systeem, omdat de berekende isotopeninhoud in kooldioxide relatief is aan een onafhankelijke standaard. Door gebruik te maken van een internationaal standaard (Pee Dee Belemnite), zijn de meetwaarden van de verschillende machines direct te vergelijken.

Specificaties van de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ metingen

Het concept van de ademtest is gebaseerd op de toediening van een specifiek gelabeld ureum, waarvan de omzetting door $^{13}\text{CO}_2$ in de uitgeademde lucht wordt gemeten in de loop van de tijd.

De massaspectrometer moet geschikt zijn voor:

Meervoudige analyse: een minimum van 3 heranalyses van hetzelfde monster

Data beveiliging: Veilige opname van de analyse parameters en resultaten om verdere manipulatie te voorkomen

Setting: $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ratio met referentie tot PDB (Pee Dee Belemnite)

Monster port: <200 µl

Het meest belangrijke testen voor het nagaan van de specificaties zijn lineariteit, stabiliteit (referentie gas nauwkeurigheid) en metingnauwkeurigheid.

Lineariteit: $\leq 0.05\%$ voor monsters met CO₂ concentraties variërend van 1-7%

Stabiliteit: $\leq 0.02\%$ op 10 opeenvolgende pulsen

Metingnauwkeurigheid $\leq 0.03\%$ voor ¹³C een natuurlijk voorkomende hoeveelheid, gebruikmakende van een 10 ml ademtestbuisje met 3%CO₂ concentratie in de ademlucht

Een *H.pylori* infectie wordt als aanwezig verondersteld als het verschil tussen de ¹³C/¹²C ratio van de initiële waarde en de 30-minute waarde meer dan 0.5‰.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CAMPRO Scientific GmbH
Goerzallee 299, 14167 Berlijn
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 23625

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 mei 2001
Datum van verlenging van de vergunning: 1 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 7 en 9: 17 mei 2021.