

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Helico STATE 100 mg oplosbare tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof:

Een tablet bevat 100 mg ¹³C-ureum

Hulpstof(fen):

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplosbare tablet

Witte tablet met inscriptie 13-C op een zijde en Urea 100 op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Helico STATE 100 mg oplosbare tablet wordt toegediend als *in vivo* diagnose van een gastroduodenaal *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infectie.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

200 ml sinaasappelsap (maaltijd voor de test) is nodig voor de toediening van deze test, als ook kraanwater en een theelepel (om the ¹³C-ureum tablet 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 beëindigen 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 of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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.

Ten gevolge van vals negatieve resultaten kan de diagnostische betrouwbaarheid van de test verminderd zijn in patiënten met bloedende peptische ulcera, omdat vroegtijdig aangevangen behandeling met protonpompremmers 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 100 mg oplosbare tablet 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 100 mg oplosbare tablet 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 100 mg oplosbare tablet.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

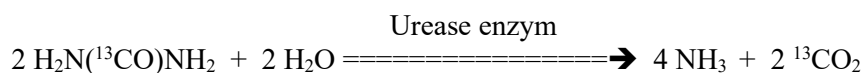
5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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).

Werkingsmechanisme

Na orale administratie, komt het gelabelde ureum in contact met het maagslijmvlies. In de aanwezigheid van *H. pylori*, wordt ^{13}C -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 5.0‰. Dit betekent dat bij een stijging van de δ waarde met meer dan 5.0‰, 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 maagdakanaal 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

Natriumchloride

Hydroxypropylcellulose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een IRMS test kit bevat 1 buitenverpakking met

- 1 tablet in papier/ alu / PE sachet
- 1 (flexibel) rietje, alleen te gebruiken voor het verzamelen van de ademmonsters
- 1 doos met 4 glazen testbuisjes
- 4 etiketten als volgt gelabeld: time 0 min. (2x) en 30 min. (2x)
- Aanvraagformulier voor ademtest analyse
- Verzenddoos voor de te verzenden testbuisjes

Een IRMS ziekenhuisverpakking bevat 1 buitenverpakking met

- 50 tabletten, individueel verpakt in papier / alu / PE sachet
- 50 (flexibele) rietjes, alleen te gebruiken voor het verzamelen van de ademmonsters
- 200 glazen testbuisjes
- 200 etiketten als volgt gelabeld: time 0 min. (100x) en 30 min. (100x)
- 50 aanvraagformulieren voor ademtest analyse
- 50 verzenddozen voor de te verzenden testbuisjes

Een NDIRS test kit bevat 1 buitenverpakking met

- 1 tablet in papier/ alu / PE sachet
- 1 (flexibel) rietje, alleen te gebruiken voor het verzamelen van de ademmonsters
- 2 ademtestzakken
- 2 etiketten als volgt gelabeld: time 0 min. en 30 min.

Een NDIRS ziekenhuisverpakking bevat 1 buitenverpakking met

- 50 tabletten, individueel verpakt in papier/ alu/ PE sachet
- 50 flexibele rietjes, alleen te gebruiken voor het verzamelen van de ademmonsters
- 100 ademtestzakken
- 100 etiketten als volgt gelabeld: time 0 min. (50x) en 30 min. (50x)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruikersinstructies IRMS testkit

Bereiding

- De tablet 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 etiketten.
- Het bijgevoegde aanvraagformulier wordt volledig ingevuld, om fouten in de afdeling waar de ademmonsters worden geanalyseerd te voorkomen.
- 200 ml sinaasappelsap wordt klaargemaakt.

Toediening

- **Stap 1:** De patiënt neemt een grote ademdeug en ademt daarna langzaam en volledig uit door het rietje, dat zo diep mogelijk op 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 één van de overblijvende testbuisjes

De etiketten met “tijd 0 min.” worden over de lengte van de testbuisjes geplakt (niet dubbel). De etiketten mogen pas gebruikt worden na overleg met de afdeling 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 etiketten 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.

Gebruikersinstructie NDIRS test kit

Bereiding

- De tablet wordt opgelost in glas met 75 ml kraanwater door middel van roeren met een theelepel.
- Naam en geboortedatum van de patiënt worden genoteerd op beide etiketten.
- 200 ml sinaasappelsap wordt klaargemaakt.

Toediening

- **Stap 1:** De patiënt neemt een grote ademdeug en ademt daarna langzaam en volledig uit door het rietje, dat zo diep mogelijk op de bodem van 1 van beide ademtestzakken is aangebracht. De ademtestzak wordt naar beneden toe bewogen tijdens de uitademing totdat het rietje uit de bovenkant van de ademtestzak komt, onmiddellijk gevolgd door het aanbrengen van de dop op de ademtestzak. De dop wordt goed gesloten.
- De etiketten met “tijd 0 min.” worden op de ademtestzak aangebracht. De etiketten mogen pas gebruikt worden na overleg met de afdeling 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 2 wordt 30 minuten nadat de patiënt de ureum oplossing heeft opgedronken verzameld zoals onder stap 1 is vermeld, en de etiketten met “tijd 30 min.” worden op de ademtestzakken bevestigd.
- Ademtestzakken “tijd 0 min.” en “tijd 30 min.” worden direct verzonden naar de afdeling of het laboratorium dat de ademmonsters analyseert.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Informatie over de analyse in het laboratorium en evaluatie van de analyseresultaten

De analyse van de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ratio in de kooldioxide van de ademplucht is een integraal deel van de Helico STATE 100 mg oplosbare tablet diagnostiekit. De nauwkeurigheid van de test is sterk afhankelijk van de kwaliteit van de ademanalyse.

Gasreferentie

Om de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ratio in de ademplucht 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.

Evaluatie van de meetresultaten

Het doel van het gebruik van Isotope Ratio Mass Spectrometry (IRMS), alsmede van het gebruik van Non-Dispersive Infrared Spectroscopy (NDIRS) is om de verandering in de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ratio in CO_2 van uitgeademde lucht te meten. Een vergelijking van deze ratio voorafgaand en na inname van ureum-substraat verrijkt met het stabiele isotoop ^{13}C geeft de mogelijkheid om een infectie met *Helicobacter pylori* vast te stellen.

De delta-waarden (δ ‰) die worden gebruikt in de ^{13}C -ademtest worden in promille weergegeven en als volgt berekend:

$$\delta = 1000 \times (R_{\text{monster}} - R_{\text{referentie}}) / R_{\text{referentie}}$$

waarbij $R = ^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$.

De waarde van $R_{\text{referentie}}$ is internationaal vastgelegd. De waarde $R = 0.01123686$ en staat voor de koolstof isotopratio ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) van calciumcarbonaat in Pee Dee Belemnite (PDB standaard). Wanneer R_{monster} bepaald wordt en daarbij respectievelijk de deltawaarden voor (δ_0) en 30 minuten na (δ_t) toediening van het gelabelde ureum en de waarden worden verminderd, kan een toename in de $^{13}\text{CO}_2$ -concentratie worden vastgesteld (δ_{OBL} , delta over base line; eenheid promille ‰).

$$\delta_{\text{OBL}} = \delta_t - \delta_0$$

Delta over base line (δ_{OBL}) is een marker voor *H. pylori*. Een infectie wordt als aanwezig verondersteld als de waarde van δ_{OBL} groter is dan 5.0‰.

IRMS analyse

De ademmonsters die in glas of plastic testbuisjes zijn verzameld worden geanalyseerd met behulp van Isotope Ratio Mass Spectrometer (IRMS).

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

Gaschromatografische scheiding van het monster

Om de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ratio in de ademplucht te bepalen met behulp van de massaspectrometer analyse, moet het kooldioxide van de ademplucht geïsoleerd worden en in de massaspectrometer aangebracht worden. Het automatische voorbehandelingsysteem voor de isotopen massaspectrometrie is speciaal bedoeld

voor de ademanalyse, is gebaseerd op een gaschromatografisch continue flow separatie techniek. Hiervoor wordt het ademmonster geïnjecteerd in een helium draaggasstroom en toegevoegd aan de separatiekolom. 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.

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

De meting met de massaspectrometer moet voldoen aan de volgende specificaties:

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

Meervoudige analyse: een minimum van 3 heranalyses van hetzelfde monster

Data beveiliging: Veilige opname van de analyse parameters en resultaten

Monster port: <200 μl

Het meest belangrijke testen voor het nagaan van de specificaties zijn lineariteit, reproduceerbaarheid en metingnauwkeurigheid.

Lineariteit: $\leq 0.5\%$ voor monsters met CO_2 concentraties variërend van 1-7%

Reproduceerbaarheid: $\leq 0.2\%$ op 10 opeenvolgende pulsen

Metingnauwkeurigheid $\leq 0.3\%$ voor ^{13}C een natuurlijk voorkomende hoeveelheid, gebruikmakende van een 10 ml ademtestbuisje met 3% CO_2 concentratie in de ademplucht

NDIRS analyse

The ademtestmonsters verzameld in aluminiumfolie ademtestzakken worden geanalyseerd met een Non-Dispersive Infrarood Spectrometer (NDIRS).

Meetprincipe van Non-Dispersive Infrared Spectroscopy (NDIRS)

Om de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ratio in de ademplucht te bepalen wordt de non-dispersive infrarood spectrometrie gebruikt. De meting is gebaseerd op het gegeven dat $^{13}\text{CO}_2$ en $^{12}\text{CO}_2$ absorptiebanden op verschillende golflengtes van het infrarood spectrum hebben.

In de complexe spectrometers zorgt de absorptie van de te meten gascomponenten ($^{13}\text{CO}_2$ en $^{12}\text{CO}_2$) voor periodieke temperatuur- en daarom drukverschillen in de specifieke detectoren. Deze drukverschillen zijn de te meten parameters voor de concentratie van de corresponderende gascomponenten, en worden gemeten door capacitor-microfoons die aan de detectoren zijn vastgezet. De absorptie van de infraroodstraling zal daarom zorgen voor veranderingen in de akoestische signalen die worden omgezet in elektrische signalen (acousto-optische detectie).

Specificatie van de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ meting

De meting met de NDIR spectrometer moet voldoen aan de volgende specificaties:

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

Data beveiliging: Veilige opname van de analyse parameters en resultaten

Monstervolume Ademtestzak: minimaal 30 ml

Het meest belangrijke testen voor het nagaan van de specificaties zijn lineariteit, reproduceerbaarheid en metingnauwkeurigheid.

Lineariteit: Correlatiecoëfficiënt $r = 0.98$ in het meetbereik van 1 – 8 vol-% CO_2

Reproduceerbaarheid: $\leq 0.41 \text{ ‰}$ (bij concentratie $> 1.5 \text{ vol-\% CO}_2$)

Metingnauwkeurigheid $\leq 0.15 \text{ ‰}$ (bij CO_2 concentraties $> 1 \text{ vol-\% CO}_2$)

Kalibreren: Nulpuntsaanpassing door intern gegenereerd CO_2 -vrije lucht, kalibratie door ingebouwde kalibratiecellen (dienen 1 maal per jaar gecontroleerd te worden).

In een gekwalificeerd laboratorium kunnen alternatieve gevalideerde analytische methodes worden gebruik als ze voldoen aan de vereisten van een nauwkeurige $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ isotoopratio meting als beschreven hierboven.

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

Campro Scientific GmbH
Goerzallee 299, 14167 Berlijn, Duitsland
Tel.: +49 (0) 30-6290189-0
Fax: +49 (0) 30-6290189-89
E-mail: info@campro.eu

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

RVG 26897

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 augustus 2002

Datum van laatste hernieuwing: 9 September 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 15 maart 2021