

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Helicobacter Test INFAI 75 mg polvere per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un vasetto contiene 75 mg di urea-¹³C in polvere.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale bianca e cristallina.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Helicobacter Test INFAI trova impiego nella diagnosi in vivo dell'infezione gastroduodenale da *Helicobacter pylori* in:

- adulti,
- adolescenti con probabile ulcera peptica.

Questo medicinale è solo per uso diagnostico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato da operatori sanitari e sotto appropriata supervisione medica.

Posologia

Helicobacter Test INFAI è un test respiratorio per singola somministrazione. I pazienti da 12 anni in su devono assumere il contenuto di 1 vasetto da 75 mg.

Modo di somministrazione

Per l'esecuzione del test in pazienti con età maggiore o uguale a 12 anni sono necessari 200 ml di succo d'arancia al 100 % o 1 g di acido citrico dissolto in 200 ml d'acqua (come pasto presomministrato al test) ed acqua (per sciogliere la polvere di urea ¹³C).

Il paziente deve essere stato a digiuno per almeno 6 ore, preferibilmente per tutta la notte.

L'esecuzione del test richiede approssimativamente 40 minuti.

Qualora si rendesse necessaria la ripetizione del test, questa non deve essere effettuata fino all'indomani.

La soppressione dell'*Helicobacter pylori* potrebbe fornire risultati falsi negativi. Perciò il test dovrà essere eseguito dopo almeno 4 settimane di sospensione della terapia antibatterica sistemica e 2 settimane dopo l'ultima somministrazione di agenti inibitori della secrezione acida. Entrambi potrebbero interferire con la presenza dell'*Helicobacter pylori*. Questo risulta particolarmente importante dopo la terapia di eradicazione dell'*Helicobacter*.

E' importante seguire adeguatamente le istruzioni per l'uso (vedere paragrafo 6.6), altrimenti la validità del risultato può essere dubbia.

4.3 Controindicazioni

Il test non deve essere usato in pazienti con accertata o sospetta infezione gastrica o gastrite atrofica, che potrebbe interferire con il test respiratorio dell'urea. (vedere paragrafo 4.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Un solo test positivo non costituisce un'indicazione per la terapia di eradicazione. Metodi endoscopici invasivi potrebbero essere richiesti, ai fini della diagnosi differenziale per accertare la presenza di altre situazioni che possano creare complicanze come, per esempio, ulcera, gastrite autoimmune e formazioni neoplastiche.

I dati sull'affidabilità diagnostica del Helicobacter test INFAI sono insufficienti per raccomandarne l'uso in pazienti sottoposti a gastrectomia. Per i bambini da 3 anni di età, è disponibile Helicobacter test INFAI per età comprese da 3 a 11 anni.

In casi individuali di gastrite-A (gastrite atrofica), il test respiratorio può fornire risultati falsi positivi; altri test possono essere richiesti per confermare la presenza dell'Helicobacter pylori.

Se il paziente vomita durante l'esecuzione del test, rendendone necessaria la ripetizione, questa dovrà essere effettuata a digiuno e non prima del giorno seguente, come indicato nella paragrafo 4.2.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Helicobacter test INFAI sarà influenzato da tutti i trattamenti che interferiscono con la presenza dell'Helicobacter pylori o con l'attività dell'ureasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi è ragione di ritenere che l'esecuzione del test possa essere dannosa durante la gravidanza o l'allattamento.

Si raccomanda di osservare le avvertenze relative all'uso durante la gravidanza e l'allattamento dei farmaci impiegati nella terapia di eradicazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Helicobacter Test INFAI non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nessuno noto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Poiché vengono somministrati soltanto 75 mg di urea ¹³C, non è previsto alcun sovradosaggio.

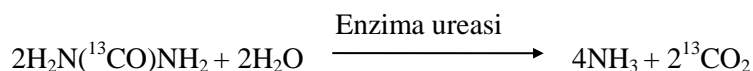
5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti diagnostici, codice ATC: VO4CX

Per la quantità di 75 mg di urea ^{13}C , somministrata per unità nel corso del test respiratorio, non è stata descritta alcuna attività farmacodinamica.

Dopo l'assunzione orale, l'urea marcata raggiunge la mucosa gastrica. In presenza di *Helicobacter pylori*, l'urea ^{13}C viene metabolizzata dall'enzima ureasi dell'*Helicobacter pylori*.



Il biossido di carbonio si diffonde nei vasi sanguigni. Da lì è trasportato, sotto forma di bicarbonato, nei polmoni e liberato come $^{13}\text{CO}_2$ con l'aria espirata.

In presenza di ureasi batterica il rapporto degli isotopi di carbonio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ viene a modificarsi in modo significativo. La componente $^{13}\text{CO}_2$ nei campioni di espirato viene determinata tramite spettrometria di massa basata sul rapporto degli isotopi (isotope-ratio-mass-spectrometry - IRMS) ed espressa come differenza assoluta (valore $\Delta\delta$) tra il valore al tempo 00-minuti e il valore a 30-minuti.

L'ureasi è prodotta nello stomaco solamente dall'*Helicobacter pylori*. Raramente nella flora batterica gastrica sono stati trovati altri batteri produttori di ureasi.

Il punto di discriminazione tra i pazienti negativi all'*Helicobacter pylori* e quelli positivi è stabilito essere un valore $\Delta\delta$ del 4‰; ciò significa che un incremento maggiore di 4‰ del valore $\Delta\delta$ sta ad indicare un'infezione. In confronto con una diagnostica di un'infezione da *Helicobacter pylori* basata sulla biopsia, il test respiratorio raggiunge, in studi clinici su 457 pazienti, una sensibilità compresa in un intervallo tra 96,5 % e 97,9 % [95 %-CI: 94,05 % - 99,72 %] ed una specificità compresa tra 96,7 % e 100 % [95 %-CI: 94,17 % - 103,63 %]. In studi clinici su 93 adolescenti dall'età di 12 anni fino ai 17 anni, il test respiratorio raggiunge una sensibilità del 97,7 % [90 %-CI: 91,3 %] ed una specificità del 96,0 % [90 %-CI: 89,7 %].

In assenza di ureasi batterica l'intera quantità di urea somministrata, dopo il riassorbimento nel tratto gastrointestinale, viene metabolizzata come l'urea endogena. L'ammoniaca, che si forma dall'idrolisi batterica sopra descritta, entra nel ciclo metabolico sotto forma di NH_4^+ .

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'urea ^{13}C somministrata per via orale viene metabolizzata a biossido di carbonio ed ammoniaca o integrata nel ciclo fisiologico dell'urea. Qualunque incremento di $^{13}\text{CO}_2$ sarà misurato per mezzo dell'analisi isotopica.

L'assorbimento e la distribuzione di $^{13}\text{CO}_2$ è più veloce della reazione catalizzata dall'ureasi. Perciò il fattore limitante di tutto il processo è la scissione dell'urea ^{13}C da parte dell'ureasi dell'*Helicobacter*.

Solamente in pazienti positivi all'*Helicobacter pylori*, la somministrazione di 75 mg di urea marcata comporta un significativo aumento di $^{13}\text{CO}_2$ nel campione di espirato entro i primi 30 minuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nessuna preoccupazione relativamente all'uso clinico del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione del test è costituita dalle seguenti parti:

Nr.	Componente	Quantità
1	Vasetto (10 ml di volume, in polistirene con tappo a scatto in polietilene) contiene 75 mg di urea ¹³ C in polvere per soluzione orale	1
2	Contenitori etichettati, in vetro o plastica per il campionamento, la conservazione ed il trasporto del campione di espirato per l'analisi: Tempo di campionamento: valore-00-minuti Tempo di campionamento: valore-30-minuti	2 2
3	Cannuccia flessibile per la raccolta dei campioni respiratori nei rispettivi contenitori	1
4	Scheda di documentazione del paziente	1
5	Foglio illustrativo	1
6	Pagina di etichette e adesivo	1

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

1. Il test deve essere eseguito in presenza di una persona qualificata.
2. Ogni paziente deve essere documentato in accordo con la scheda acclusa. Si raccomanda di eseguire il test con il paziente in posizione di riposo.
3. Il test comincia con la raccolta di campioni per la determinazione del valore basale (valore-00-minuti):
 - Prendere dalla confezione per il test la cannuccia e le due provette per il campione con l'etichetta: "Tempo di campionamento: valore-00-minuti".
 - Rimuovere il tappo da una delle provette, scartare la cannuccia e inserire la cannuccia nel contenitore.
 - Espirare ora piano attraverso la cannuccia finché la superficie interna della provetta si appanna.
 - Continuando ad espirare, si deve estrarre la cannuccia e chiudere immediatamente la provetta con il suo tappo.
(Se la provetta del campione rimane aperta per più di 30 secondi, il risultato del test potrebbe essere alterato)
 - Tenere il contenitore del campione verticale e attaccare l'etichetta con codice a barre contrassegnata "valore-00-minuti" attorno al contenitore in modo che le linee del codice a barre siano orizzontali.

4. Riempire la seconda provetta per il campione (Etichetta: “Tempo di campionamento: valore-00-minuti”) con espirato, seguendo lo stesso procedimento.
5. Si devono ora bere senza indugio 200 ml di succo d’arancia al 100 % o 1 g di acido citrico disciolto in 200 ml di acqua.
6. Ora segue la preparazione della soluzione test:
 - Il vasetto etichettato “urea ^{13}C polvere” viene estratto dalla confezione del test, aperto e riempito con acqua fino a tre quarti del suo volume.
 - Chiudere il vasetto e agitare accuratamente fino a quando tutta la polvere non è sciolta. Versare il contenuto in un bicchiere.
 - Riempire il vasetto di urea ^{13}C con acqua fino all’orlo per una seconda e terza volta e aggiungere questi contenuti nel bicchiere (il volume totale di acqua dovrebbe essere circa 30 ml).
7. Questa soluzione test deve ora essere bevuta dal paziente immediatamente e il tempo di ingestione deve essere annotato.
8. Trenta minuti dopo la somministrazione della soluzione test (punto 7), raccogliere i campioni valore-30-minuti nei due contenitori rimasti nella confezione del test (Etichetta: “Tempo di campionamento: valore-30-minuti”), come descritto nei punti 3 e 4.
Usare per questi campioni le etichette con codice a barre contrassegnate “valore-30-minuti”.
9. Mettere le relative etichette con il codice a barre sulla scheda per la documentazione del paziente. Sigillare infine la confezione con l’adesivo.
10. I contenitori dei campioni devono essere inviati nel confezionamento originale a un laboratorio qualificato, per l’analisi.

Analisi dei campioni respiratori e specifiche analitiche per laboratori

I campioni respiratori, raccolti in un contenitore da 10 ml, in vetro od in plastica, vengono analizzati per mezzo della spettrometria di massa basata sul rapporto tra isotopi (IRMS).

L’analisi del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ nel biossido di carbonio nell’espirato è una parte integrante del kit diagnostico Helicobacter Test INFAL. L’accuratezza del test dipende decisamente dalla qualità dell’analisi dell’espirato. Le specifiche dei parametri dello spettrometro di massa quali linearità, stabilità (precisione del gas di riferimento) e precisione della misurazione sono fondamentali per l’accuratezza del sistema.

Si deve garantire che l’analisi sia eseguita da laboratori qualificati. Il metodo validato nella domanda è il seguente:

- Preparazione del campione per IRMS

Per determinare il rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ di biossido di carbonio nell’espirato per mezzo della spettrometria di massa, il biossido di carbonio deve essere separato dall’espirato ed introdotto nello spettrometro di massa. Il sistema di preparazione automatica per spettrometri di massa isotopici che è dedicato all’analisi del test respiratorio, si basa su una tecnica di separazione gascromatografica a flusso continuo.

L’acqua viene rimossa dal campione per mezzo di una trappola di Nafion o del sistema gascromatografico di preparazione che separa i singoli gas in una colonna gascromatografica, con elio come eluente. All’uscita della colonna, i gas dell’espirato separati vengono rilevati da un rilevatore a ionizzazione. La frazione di gas biossido di carbonio, identificata dal suo caratteristico tempo di ritenzione, viene introdotta nello spettrometro di massa.

- Analisi tramite spettrometria di massa

Per analizzare nel campione gassoso il biossido di carbonio, le sue molecole separate devono essere ionizzate, trasformate in un fascio, accelerate da un campo elettrico, deflesse in un campo magnetico ed infine rilevate. Questi cinque processi hanno luogo nell’analizzatore di uno spettrometro di massa

che è costituito da tre sezioni separate: la sorgente, il tubo di volo e il collettore. Ionizzazione, formazione del fascio e accelerazione si verificano tutte nella sorgente, la deflessione magnetica avviene nel tubo di volo e la rilevazione ha luogo nel collettore.

- **Introduzione del campione**

Per l'introduzione del biossido di carbonio nell'analizzatore sono disponibili molti sistemi di inserimento del campione. Per l'analisi del test respiratorio è essenziale il singolo bilanciamento del biossido di carbonio del campione rispetto a un gas, che funge da standard di riferimento. Questo garantisce un'elevata accuratezza del sistema, poiché il calcolo del contenuto isotopico nel biossido di carbonio viene fatto in confronto con uno standard indipendente.

- **Specifiche per la determinazione del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$**

Il principio del test respiratorio si fonda sulla somministrazione di una urea specificatamente marcata ^{13}C , la cui utilizzazione come metabolita viene seguita misurando la $^{13}\text{CO}_2$ nel gas espirato.

Lo spettrometro di massa deve essere in grado di:

Analisi multiple replicate:	Minimo 3 replicazioni dell'analisi sullo stesso campione durante l'operazione
Accesso di sicurezza:	Memorizzazione dei parametri operativi e dei risultati sotto accesso di sicurezza per evitare successive manipolazioni
Aggiustamento:	rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ rispetto a PDB (Pee Dee Beliminate)
Loop del campione:	< 200 μl

I test fondamentali per verificare le specifiche sono linearità, stabilità (precisione del gas di riferimento) e precisione della misurazione.

- **Tutti gli spettrometri di massa per l'analisi dell'espirato devono soddisfare le seguenti specifiche:**

Linearità:	$\leq 0,5 \%$ per campioni respiratori a CO_2 concentrazione variabile tra 1 % e 7 %
Stabilità:	$\leq 0,2 \%$ su 10 impulsi consecutivi
Precisione della misurazione:	$\leq 0,3 \%$ per ^{13}C all'abbondanza naturale usando un contenitore da 10 ml di campione respiratorio con una concentrazione del 3 % di CO_2 espirata

L'infezione da *Helicobacter pylori* è presente se la differenza del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ del valore basale e del valore-30-minuti supera il $4,0\text{‰}$.

In alternativa si può utilizzare ogni altro metodo idoneo approvato, se applicato da qualunque laboratorio oggettivamente qualificato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

INFAI GmbH
Riehler Str. 36
D-50668 Köln
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/045/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 agosto 1997

Data del rinnovo più recente: 14 agosto 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Helicobacter Test INFAI, 75 mg polvere per soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un vasetto contiene 75 mg di urea-¹³C.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale bianca e cristallina.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Helicobacter Test INFAI trova impiego nella diagnosi *in vivo* dell'infezione gastroduodenale da *Helicobacter pylori* in:

- adulti,
- adolescenti con probabile ulcera peptica.

Questo medicinale è solo per uso diagnostico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato da operatori sanitari e sotto appropriata supervisione medica.

Posologia

Helicobacter Test INFAI è un test respiratorio per una singola somministrazione. I pazienti da 12 anni in su devono assumere il contenuto di 1 vasetto da 75 mg.

Modo di somministrazione

Per l'esecuzione del test in pazienti con età maggiore o uguale a 12 anni sono necessari 200 ml di succo d'arancia al 100 % o 1 g di acido citrico dissolto in 200 ml d'acqua (come pasto presomministrato al test) ed acqua (per sciogliere la polvere di urea ¹³C).

Il paziente deve essere stato a digiuno per almeno 6 ore, preferibilmente per tutta la notte.

L'esecuzione del test richiede approssimativamente 40 minuti.

Qualora si rendesse necessaria la ripetizione del test, questa non deve essere effettuata fino all'indomani.

La soppressione dell'*Helicobacter pylori* potrebbe fornire risultati falsi negativi. Perciò il test dovrà essere eseguito dopo almeno 4 settimane di sospensione della terapia antibatterica sistemica e 2 settimane dopo l'ultima somministrazione di agenti inibitori della secrezione acida. Entrambi potrebbero interferire con la presenza dell'*Helicobacter pylori*. Questo risulta particolarmente importante dopo la terapia di eradicazione dell'*Helicobacter*.

E' importante seguire adeguatamente le istruzioni per l'uso (vedere paragrafo 6.6), altrimenti la validità del risultato può essere dubbia.

4.3 Controindicazioni

Il test non deve essere usato in pazienti con accertata o sospetta infezione gastrica o gastrite atrofica, che potrebbe interferire con il test respiratorio dell'urea. (vedere paragrafo 4.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Un solo test positivo non costituisce un'indicazione per la terapia di eradicazione. Metodi endoscopici invasivi potrebbero essere richiesti, ai fini della diagnosi differenziale per accertare la presenza di altre situazioni che possano creare complicanze come, per esempio, ulcera, gastrite autoimmune e formazioni neoplastiche.

I dati sull'affidabilità diagnostica del Helicobacter test INFAI sono insufficienti per raccomandarne l'uso in pazienti sottoposti a gastrectomia. Per i bambini da 3 anni di età, è disponibile Helicobacter test INFAI per età comprese da 3 a 11 anni.

In casi individuali di gastrite-A (gastrite atrofica), il test respiratorio può fornire risultati falsi positivi; altri test possono essere richiesti per confermare la presenza dell'*Helicobacter pylori*.

Se il paziente vomita durante l'esecuzione del test, rendendone necessaria la ripetizione, questa dovrà essere effettuata a digiuno e non prima del giorno seguente, come indicato nel paragrafo 4.2.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Helicobacter test INFAI sarà influenzato da tutti i trattamenti che interferiscono con la presenza dell'*Helicobacter pylori* o con l'attività dell'ureasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi è ragione di ritenere che l'esecuzione del test possa essere dannosa durante la gravidanza o l'allattamento.

Si raccomanda di osservare le avvertenze relative all'uso durante la gravidanza e l'allattamento dei farmaci impiegati nella terapia di eradicazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Helicobacter Test INFAI non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nessuno noto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Poiché vengono somministrati soltanto 75 mg di urea ¹³C, non è previsto alcun sovradosaggio.

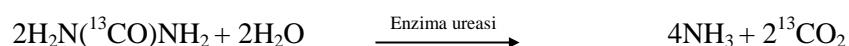
5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti diagnostici, codice ATC: VO4CX

Per la quantità di 75 mg di urea ^{13}C , somministrata per unità nel corso del test respiratorio, non è stata descritta alcuna attività farmacodinamica.

Dopo l'assunzione orale, l'urea marcata raggiunge la mucosa gastrica. In presenza di *Helicobacter pylori*, l'urea ^{13}C viene metabolizzata dall'enzima ureasi dell'*Helicobacter pylori*.



Il biossido di carbonio si diffonde nei vasi sanguigni. Da lì è trasportato, sotto forma di bicarbonato, nei polmoni e liberato come $^{13}\text{CO}_2$ con l'aria espirata.

In presenza di ureasi batterica il rapporto degli isotopi di carbonio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ viene a modificarsi in modo significativo. La componente $^{13}\text{CO}_2$ nei campioni di espirato viene determinata tramite spettrometria a infrarossi non dispersiva (NDIR) ed espressa come differenza assoluta (valore $\Delta\delta$) tra il valore al tempo 00-minuti e il valore a 30-minuti.

L'ureasi è prodotta nello stomaco solamente dall'*Helicobacter pylori*. Raramente nella flora batterica gastrica sono stati trovati altri batteri produttori di ureasi.

Il punto di discriminazione tra i pazienti negativi all'*Helicobacter pylori* e quelli positivi è stabilito essere un valore $\Delta\delta$ del 4‰; ciò significa che un incremento maggiore di 4‰ del valore $\Delta\delta$ sta ad indicare un'infezione. In confronto con una diagnostica di un'infezione da *Helicobacter pylori* basata sulla biopsia, il test respiratorio raggiunge, in studi clinici su 457 pazienti, una sensibilità compresa in un intervallo tra 96,5% e 97,9% [95%-CI: 94,05% - 99,72%] ed una specificità compresa tra 96,7% e 100% [95%-CI: 94,17% - 103,63%].

In assenza di ureasi batterica l'intera quantità di urea somministrata, dopo il riassorbimento nel tratto gastrointestinale, viene metabolizzata come l'urea endogena. L'ammoniaca, che si forma dall'idrolisi batterica sopra descritta, entra nel ciclo metabolico sotto forma di NH_4^+ .

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'urea ^{13}C somministrata per via orale viene metabolizzata a biossido di carbonio ed ammoniaca o integrata nel ciclo fisiologico dell'urea. Qualunque incremento di $^{13}\text{CO}_2$ sarà misurato per mezzo dell'analisi isotopica.

L'assorbimento e la distribuzione di $^{13}\text{CO}_2$ è più veloce della reazione catalizzata dall'ureasi. Perciò il fattore limitante di tutto il processo è la scissione dell'urea ^{13}C da parte dell'ureasi dell'*Helicobacter*.

Solamente in pazienti positivi all'*Helicobacter pylori*, la somministrazione di 75 mg di urea marcata comporta un significativo aumento di $^{13}\text{CO}_2$ nel campione di espirato entro i primi 30 minuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nessuna preoccupazione relativamente all'uso clinico del medicinale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un test contiene 1 vasetto con componenti aggiuntivi:

Nr.	Componente	Quantità
1	Vasetto (10 ml di volume, in polistirene con tappo a scatto in polietilene) contiene 75 mg di urea ¹³ C in polvere per soluzione orale	1
2	Sacchi per l'espirsto: Tempo di campionamento: valore-00-minuti Tempo di campionamento: valore-30-minuti	1 1
3	Cannuccia flessibile per la raccolta dei campioni di espirsto nei rispettivi sacchi per l'espirsto	1
4	Scheda di documentazione del paziente	1
5	Foglio illustrativo	1
6	Etichette con codice a barre e adesivo	1

Una confezione di test contiene 50 flaconi con componenti aggiuntivi:

Nr.	Componente	Quantità
1	Vasetto (10 ml di volume, in polistirene con tappo a scatto in polietilene) contiene 75 mg di urea ¹³ C in polvere per soluzione orale	50
2	Sacchi per l'espirsto: Tempo di campionamento: valore-00-minuti Tempo di campionamento: valore-30-minuti	50 50
3	Cannuccia flessibile per la raccolta dei campioni di espirsto nei rispettivi sacchi per l'espirsto	50
4	Scheda di documentazione del paziente	50
5	Foglio illustrativo	50
6	Etichette con codice a barre e adesivo	50

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

1. Il test deve essere eseguito in presenza di una persona qualificata.
2. Ogni paziente deve essere documentato in accordo con la scheda acclusa. Si raccomanda di eseguire il test con il paziente in posizione di riposo.

3. Il test comincia con la raccolta di campioni per la determinazione del valore basale (valore-00-minuti):
 - Prendere dalla confezione per il test la cannuccia e il sacco per l'espirsto con l'etichetta: "Tempo di campionamento: valore-00-minuti".
 - Rimuovere il tappo dal sacco per l'espirsto, scartare la cannuccia e inserire la cannuccia nel sacco per l'espirsto.
 - Espirare ora piano attraverso la cannuccia.
 - Continuando ad espirstare, si deve estrarre la cannuccia e chiudere immediatamente il sacco per l'espirsto con il suo tappo.
(Se il sacco rimane aperto per più di 30 secondi, il risultato del test potrebbe essere alterato)
 - Tenere il sacco per l'espirsto verticale e attaccare l'etichetta con codice a barre contrassegnata "valore-00-minuti" sul sacco.
4. Si devono ora bere senza indugio 200 ml di succo d'arancia al 100% o 1 g di acido citrico disciolto in 200 ml d'acqua.
5. Ora segue la preparazione della soluzione test:
 - Il vasetto etichettato "urea ^{13}C polvere" viene estratto dalla confezione del test, aperto e riempito con acqua fino a tre quarti del suo volume.
 - Chiudere il vasetto e agitare accuratamente fino a quando tutta la polvere non è sciolta. Versare il contenuto in un bicchiere.
 - Riempire il vasetto di urea ^{13}C con acqua fino all'orlo per una seconda e terza volta e aggiungere questi contenuti nel bicchiere (il volume totale di acqua dovrebbe essere circa 30 ml).
6. Questa soluzione test deve ora essere bevuta dal paziente immediatamente e il tempo di ingestione deve essere annotato.
7. Trenta minuti dopo la somministrazione della soluzione test (punto 6), raccogliere il campione valore-30-minuti nel sacco per l'espirsto rimasto nella confezione del test (Etichetta: "Tempo di campionamento: valore-30-minuti"), come descritto nel punto 3.
Usare per questo campione l'etichetta con codice a barre contrassegnata "valore-30-minuti".
8. Mettere la relativa etichetta con il codice a barre sulla scheda per la documentazione del paziente. Sigillare infine la confezione con l'adesivo.
9. I sacchi per l'espirsto devono essere inviati nel confezionamento originale a un laboratorio qualificato, per l'analisi.

Analisi dei campioni respiratori e specifiche analitiche per laboratori

I campioni respiratori, raccolti in sacchi per espirsto da 100 ml, vengono analizzati per mezzo della spettrometria a infrarossi non dispersiva (NDIR).

L'analisi del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ nel biossido di carbonio nell'espirsto è una parte integrante del kit diagnostico Helicobacter Test INFAL. L'accuratezza del test dipende decisamente dalla qualità dell'analisi dell'espirsto. Le specifiche dei parametri dell'analisi dell'espirsto, quali linearità, stabilità (precisione del gas di riferimento) e precisione della misurazione sono fondamentali per l'accuratezza del sistema.

Si deve garantire che l'analisi sia eseguita da laboratori qualificati. Si raccomanda di effettuare la misurazione al più presto possibile dopo la raccolta di espirsto, in ogni caso non più tardi di quattro settimane dopo.

Il metodo validato nella domanda è il seguente:

- Preparazione dei campioni per la spettrometria a infrarossi

La determinazione del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ nel biossido di carbonio dei campioni respiratori viene effettuata direttamente nell'espirsto. L'espirsto dei contenitori viene introdotto nella spettrometria NDIR con l'aiuto di una pompa a gas a portata variabile. Il contenuto d'acqua nel campione respiratorio viene tenuto pressoché costante per mezzo di una trappola di Nafion. L'aria libera da CO_2

necessaria per la taratura e la misurazione (gas zero) viene prodotta tramite un elemento di assorbimento di CO₂ integrato nell'analizzatore.

- Analisi spettrometrica a infrarossi

Per analizzare il biossido di carbonio presente nell'espriato, un'apposita fonte emette un gruppo di radiazioni a infrarossi a larga banda; un modulatore di fascio invia alternativamente le radiazioni verso la camera di misurazione e verso una camera di riferimento. I fasci modulati di infrarossi entrano quindi nei rilevatori di infrarossi, che sono costituiti da rilevatori di trasmissione a doppio strato, dotati di una camera anteriore e una posteriore, ciascuna delle quali riempita con uno dei gas isotopicamente puri (rispettivamente ¹³CO₂ o ¹²CO₂) da misurare. La radiazione a infrarossi nella camera di misurazione viene indebolita dalla componente di gas da misurare, disturbando così l'equilibrio della radiazione tra fascio di misurazione e fascio comparativo. Di conseguenza si verifica una fluttuazione di temperatura che, a sua volta, determina una fluttuazione di pressione nella camera anteriore del rilevatore a infrarossi. Un condensatore a membrana collegato a questa camera, esposto a una tensione continua ad alta resistenza, trasforma queste fluttuazioni di pressione in una tensione alternata, che è la misura della composizione isotopica del biossido di carbonio nell'espriato.

- Introduzione del campione

Un sistema semiautomatico di campionatura inietta il gas di misurazione in quantità predefinite nel gas zero che circola all'interno del circuito dello spettrometro a infrarossi. Questo consente la misurazione del rapporto ¹³C/¹²C per ogni concentrazione di CO₂ superiore all'1%.

- Specifiche per la determinazione del rapporto ¹³C/¹²C

Il principio del test respiratorio si fonda sulla somministrazione orale di una urea specificamente marcata ¹³C, la cui idrolisi enzimatica è monitorata dalla misurazione di ¹³CO₂ nell'espriato, utilizzando la spettrometria a infrarossi non dispersiva.

Gli spettrometri a infrarossi per l'analisi dell'espriato devono essere conformi alle seguenti specifiche:

Analisi multiple replicate:	Minimo 3 replicazioni dell'analisi sullo stesso campione durante l'operazione
Accesso di sicurezza:	Memorizzazione dei parametri operativi e dei risultati sotto accesso di sicurezza per evitare successive manipolazioni

I test fondamentali per verificare le specifiche sono linearità, stabilità e precisione della misurazione.

Registrazione del punto zero dei rilevatori tramite il gas zero generato nello spettrometro.

Registrazione del punto terminale dei rilevatori per mezzo di gas di taratura la cui precisa concentrazione è nota.

Linearità:	≤ 0,5‰ per campioni respiratori con concentrazione di CO ₂ variabile fra 1% e 7%
Stabilità:	≤ 0,3‰ su 10 impulsi consecutivi
Precisione della misurazione:	≤ 0,5‰ per ¹³ C all'abbondanza naturale usando un contenitore da 100 ml di campione respiratorio con una concentrazione del 3% di CO ₂ espirata

L'infezione da *Helicobacter pylori* è presente se la differenza del rapporto ¹³C/¹²C del valore basale e del valore 30-minuti supera il 4,0‰.

In alternativa si può utilizzare ogni altro metodo idoneo approvato, se applicato da qualunque laboratorio oggettivamente qualificato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

INFAI GmbH
Riehler Str. 36
D-50668 Köln
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 agosto 1997
Data del rinnovo più recente: 14 agosto 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Helicobacter Test INFAI per bambini di 3-11 anni, 45 mg, polvere per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un vasetto contiene 45 mg di urea-¹³C.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale bianca e cristallina.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Helicobacter Test INFAI per bambini da 3 a 11 anni può essere usato per la diagnosi in vivo delle infezioni gastroduodenali da *Helicobacter pylori*:

- per valutare l'efficacia della terapia di eradicazione, o
- qualora non possano essere usate tecniche invasive, o
- in presenza di risultati discordanti derivanti da analisi invasive

Questo medicinale è solo per uso diagnostico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato da operatori sanitari e sotto appropriata supervisione medica.

Posologia

Helicobacter Test INFAI per bambini da 3 a 11 anni è un test respiratorio per una singola somministrazione. Pazienti dall'età di 3 anni fino a 11 anni devono assumere il contenuto di 1 vasetto da 45 mg.

Modo di somministrazione

Per l'esecuzione del test sono necessari 100 ml di succo d'arancia al 100% (come pasto presomministrato al test) ed acqua (per sciogliere la polvere di urea ¹³C).

Il paziente deve essere stato a digiuno per almeno 6 ore, preferibilmente per tutta la notte.

L'esecuzione del test richiede approssimativamente 40 minuti.

Qualora si rendesse necessaria la ripetizione del test, questa non deve essere effettuata fino all'indomani.

La soppressione dell'*Helicobacter pylori* potrebbe fornire risultati falsi negativi. Perciò il test dovrà essere eseguito dopo almeno 4 settimane di sospensione della terapia antibatterica sistemica e 2 settimane dopo l'ultima somministrazione di agenti inibitori della secrezione acida. Entrambi potrebbero interferire con la presenza dell'*Helicobacter pylori*. Questo risulta particolarmente importante dopo la terapia di eradicazione dell'*Helicobacter*.

E' importante seguire adeguatamente le istruzioni per l'uso (vedere paragrafo 6.6), altrimenti la validità del risultato può essere dubbia.

4.3 Controindicazioni

Il test non deve essere usato in pazienti con accertata o sospetta infezione gastrica o gastrite atrofica, che potrebbe interferire con il test respiratorio dell'urea. (vedere paragrafo 4.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Un solo test positivo non costituisce un'indicazione per la terapia di eradicazione. Metodi endoscopici invasivi potrebbero essere richiesti, ai fini della diagnosi differenziale per accertare la presenza di altre situazioni che possano creare complicanze come, per esempio, ulcera, gastrite autoimmune e formazioni neoplastiche.

I dati sull'affidabilità diagnostica del Helicobacter Test INFAI per bambini da 3 a 11 anni sono insufficienti per raccomandarne l'uso in pazienti sottoposti a gastrectomia e in pazienti di età inferiore a 3 anni.

In casi individuali di gastrite-A (gastrite atrofica), il test respiratorio può fornire risultati falsi positivi; altri test possono essere richiesti per confermare la presenza dell'*Helicobacter pylori*.

Se il paziente vomita durante l'esecuzione del test, rendendone necessaria la ripetizione, questa dovrà essere effettuata a digiuno e non prima del giorno seguente, come indicato nella paragrafo 4.2.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Helicobacter Test INFAI per bambini da 3 a 11 anni sarà influenzato da tutti i trattamenti che interferiscono con la presenza dell'*Helicobacter pylori* o con l'attività dell'ureasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non pertinente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Nessuno noto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Poiché vengono somministrati soltanto 45 mg di urea ¹³C, non è previsto alcun sovradosaggio.

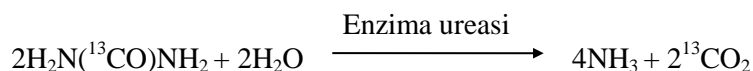
5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti diagnostici, codice ATC: VO4CX

Per la quantità di 45 mg di urea ^{13}C , somministrata per unità nel corso del test respiratorio, non è stata descritta alcuna attività farmacodinamica.

Dopo l'assunzione orale, l'urea marcata raggiunge la mucosa gastrica. In presenza di *Helicobacter pylori*, l'urea ^{13}C viene metabolizzata dall'enzima ureasi dell'*Helicobacter pylori*.



Il biossido di carbonio si diffonde nei vasi sanguigni. Da lì è trasportato, sotto forma di bicarbonato, nei polmoni e liberato come $^{13}\text{CO}_2$ con l'aria espirata.

In presenza di ureasi batterica il rapporto degli isotopi di carbonio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ viene a modificarsi in modo significativo. La componente $^{13}\text{CO}_2$ nei campioni di espirato viene determinata tramite spettrometria di massa basata sul rapporto degli isotopi (isotope-ratio-mass-spectrometry - IRMS) ed espressa come differenza assoluta (valore $\Delta\delta$) tra il valore al tempo 00-minuti e il valore a 30-minuti.

L'ureasi è prodotta nello stomaco solamente dall'*Helicobacter pylori*. Raramente nella flora batterica gastrica sono stati trovati altri batteri produttori di ureasi.

Il punto di discriminazione tra i pazienti negativi all'*Helicobacter pylori* e quelli positivi è stabilito essere un valore $\Delta\delta$ del 4⁰/₀₀; ciò significa che un incremento maggiore di 4⁰/₀₀ del valore $\Delta\delta$ sta ad indicare un'infezione. In confronto con una diagnostica di un'infezione da *Helicobacter pylori* basata sulla biopsia, il test respiratorio raggiunge, in studi clinici su 180 pazienti dall'età di 3 anni fino ai 11 anni, una sensibilità del 96,8% [90%-CI: $\geq 91,8\%$] ed una specificità del 98,3% [90%-CI: $\geq 95,5\%$].

In assenza di ureasi batterica l'intera quantità di urea somministrata, dopo il riassorbimento nel tratto gastrointestinale, viene metabolizzata come l'urea endogena. L'ammoniaca, che si forma dall'idrolisi batterica sopra descritta, entra nel ciclo metabolico sotto forma di NH_4^+ .

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'urea ^{13}C somministrata per via orale viene metabolizzata a biossido di carbonio ed ammoniaca o integrata nel ciclo fisiologico dell'urea. Qualunque incremento di $^{13}\text{CO}_2$ sarà misurato per mezzo dell'analisi isotopica.

L'assorbimento e la distribuzione di $^{13}\text{CO}_2$ è più veloce della reazione catalizzata dall'ureasi. Perciò il fattore limitante di tutto il processo è la scissione dell'urea ^{13}C da parte dell'ureasi dell'*Helicobacter*.

Solamente in pazienti positivi all'*Helicobacter pylori*, la somministrazione di 45 mg di urea marcata comporta un significativo aumento di $^{13}\text{CO}_2$ nel campione di espirato entro i primi 30 minuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nessuna preoccupazione relativamente all'uso clinico del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione del test è costituita dalle seguenti parti:

Nr.	Componente	Quantità
1	Vasetto (10 ml di volume, in polistirene con tappo a scatto in polietilene) contiene 45 mg di urea ¹³ C in polvere per soluzione orale	1
2	Contenitori etichettati, in vetro o plastica per il campionamento, la conservazione ed il trasporto del campione di espirato per l'analisi: Tempo di campionamento: valore-00-minuti Tempo di campionamento: valore-30-minuti	2
		2
3	Cannuccia flessibile per la raccolta dei campioni respiratori nei rispettivi contenitori	1
4	Scheda di documentazione del paziente	1
5	Foglio illustrativo	1
6	Pagina di etichette e adesivo	1

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione

1. Il test deve essere eseguito in presenza di una persona qualificata.
2. Ogni paziente deve essere documentato in accordo con la scheda acclusa. Si raccomanda di eseguire il test con il paziente in posizione di riposo.
3. Il test comincia con la raccolta di campioni per la determinazione del valore basale (valore-00-minuti):
 - Prendere dalla confezione per il test la cannuccia e le due provette per il campione con l'etichetta: "Tempo di campionamento: valore-00-minuti".
 - Rimuovere il tappo da una delle provette, scartare la cannuccia e inserire la cannuccia nel contenitore.
 - Espirare ora piano attraverso la cannuccia finché la superficie interna della provetta si appanna.
 - Continuando ad espirare, si deve estrarre la cannuccia e chiudere immediatamente la provetta con il suo tappo.
 - (Se la provetta del campione rimane aperta per più di 30 secondi, il risultato del test potrebbe essere alterato)
 - Tenere il contenitore del campione verticale e attaccare l'etichetta con codice a barre contrassegnata "valore-00-minuti" attorno al contenitore in modo che le linee del codice a barre siano orizzontali.

4. Riempire la seconda provetta per il campione (Etichetta: “Tempo di campionamento: valore-00-minuti”) con espirato, seguendo lo stesso procedimento.
5. Si devono ora bere senza indugio 100 ml di succo d’arancia al 100%.
6. Ora segue la preparazione della soluzione test:
 - Il vasetto etichettato “urea ^{13}C polvere” viene estratto dalla confezione del test, aperto e riempito con acqua fino a tre quarti del suo volume.
 - Chiudere il vasetto e agitare accuratamente fino a quando tutta la polvere non è sciolta. Versare il contenuto in un bicchiere.
 - Riempire il vasetto di urea ^{13}C con acqua fino all’orlo per una seconda e terza volta e aggiungere questi contenuti nel bicchiere (il volume totale di acqua dovrebbe essere circa 30 ml).
7. Questa soluzione test deve ora essere bevuta dal paziente immediatamente e il tempo di ingestione deve essere annotato.
8. Trenta minuti dopo la somministrazione della soluzione test (punto 7), raccogliere i campioni valore-30-minuti nei due contenitori rimasti nella confezione del test (Etichetta: “Tempo di campionamento: valore-30-minuti”), come descritto nei punti 3 e 4
Usare per questi campioni le etichette con codice a barre contrassegnate “valore-30-minuti”.
9. Mettere le relative etichette con il codice a barre sulla scheda per la documentazione del paziente. Sigillare infine la confezione con l’adesivo.
10. I contenitori dei campioni devono essere inviati nel confezionamento originale a un laboratorio qualificato, per l’analisi.

Analisi dei campioni respiratori e specifiche analitiche per laboratori

I campioni respiratori, raccolti in un contenitore da 10 ml, in vetro od in plastica, vengono analizzati per mezzo della spettrometria di massa basata sul rapporto tra isotopi (IRMS).

L’analisi del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ nel biossido di carbonio nell’espirato è una parte integrante del kit diagnostico Helicobacter Test INFAI. L’accuratezza del test dipende decisamente dalla qualità dell’analisi dell’espirato. Le specifiche dei parametri dello spettrometro di massa quali linearità, stabilità (precisione del gas di riferimento) e precisione della misurazione sono fondamentali per l’accuratezza del sistema.

Si deve garantire che l’analisi sia eseguita da laboratori qualificati. Il metodo validato nella domanda è il seguente:

- Preparazione del campione per IRMS

Per determinare il rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ di biossido di carbonio nell’espirato per mezzo della spettrometria di massa, il biossido di carbonio deve essere separato dall’espirato ed introdotto nello spettrometro di massa. Il sistema di preparazione automatica per spettrometri di massa isotopici che è dedicato all’analisi del test respiratorio, si basa su una tecnica di separazione gascromatografica a flusso continuo.

L’acqua viene rimossa dal campione per mezzo di una trappola di Nafion o del sistema gascromatografico di preparazione che separa i singoli gas in una colonna gascromatografica, con elio come eluente. All’uscita della colonna, i gas dell’espirato separati vengono rilevati da un rilevatore a ionizzazione. La frazione di gas biossido di carbonio, identificata dal suo caratteristico tempo di ritenzione, viene introdotta nello spettrometro di massa.

- Analisi tramite spettrometria di massa

Per analizzare nel campione gassoso il biossido di carbonio, le sue molecole separate devono essere ionizzate, trasformate in un fascio, accelerate da un campo elettrico, deflesse in un campo magnetico ed infine rilevate. Questi cinque processi hanno luogo nell’analizzatore di uno spettrometro di massa che è costituito da tre sezioni separate: la sorgente, il tubo di volo e il collettore. Ionizzazione, formazione del fascio e accelerazione si verificano tutte nella sorgente, la deflessione magnetica avviene nel tubo di volo e la rilevazione ha luogo nel collettore.

- Introduzione del campione

Per l'introduzione del biossido di carbonio nell'analizzatore sono disponibili molti sistemi di inserimento del campione. Per l'analisi del test respiratorio è essenziale il singolo bilanciamento del biossido di carbonio del campione rispetto a un gas, che funge da standard di riferimento. Questo garantisce un'elevata accuratezza del sistema, poiché il calcolo del contenuto isotopico nel biossido di carbonio viene fatto in confronto con uno standard indipendente.

- Specifiche per la determinazione del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$

Il principio del test respiratorio si fonda sulla somministrazione di una urea specificatamente marcata ^{13}C , la cui utilizzazione come metabolita viene seguita misurando la $^{13}\text{CO}_2$ nel gas espirato.

Lo spettrometro di massa deve essere in grado di:

Analisi multiple replicate:	Minimo 3 replicazioni dell'analisi sullo stesso campione durante l'operazione
Accesso di sicurezza:	Memorizzazione dei parametri operativi e dei risultati sotto accesso di sicurezza per evitare successive manipolazioni
Aggiustamento:	rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ rispetto a PDB (Pee Dee Beliminate)
Loop del campione:	< 200 μl

I test fondamentali per verificare le specifiche sono linearità, stabilità (precisione del gas di riferimento) e precisione della misurazione.

Tutti gli spettrometri di massa per l'analisi dell'esperto devono soddisfare le seguenti specifiche:

Linearità:	$\leq 0,5\%$ per campioni respiratori a CO_2 concentrazione variabile tra 1% e 7%
Stabilità:	$\leq 0,2\%$ su 10 impulsi consecutivi
Precisione della misurazione:	$\leq 0,3\%$ per ^{13}C all'abbondanza naturale usando un contenitore da 10 ml di campione respiratorio con una concentrazione del 3% di CO_2 espirata

L'infezione da *Helicobacter pylori* è presente se la differenza del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ del valore basale e del valore-30-minuti supera il $4,0\text{‰}$.

In alternativa si può utilizzare ogni altro metodo idoneo approvato, se applicato da qualunque laboratorio oggettivamente qualificato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

INFAl GmbH
Riehler Str. 36
D-50668 Köln
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/045/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 agosto 1997

Data del rinnovo più recente: 14 agosto 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Helicobacter Test INFAI, 75 mg polvere per soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un vasetto contiene 75 mg di urea-¹³C.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale bianca e cristallina.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Helicobacter Test INFAI trova impiego nella diagnosi *in vivo* dell'infezione gastroduodenale da *Helicobacter pylori* in:

- adulti,
- adolescenti con predisposizione all'ulcera peptica.

Questo medicinale è solo per uso diagnostico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato da operatori sanitari e sotto appropriata supervisione medica.

Posologia

Helicobacter Test INFAI è un test respiratorio per una singola somministrazione. I pazienti da 12 anni in su devono assumere il contenuto di 1 vasetto da 75 mg.

Modo di somministrazione

Per l'esecuzione del test in pazienti con età maggiore o uguale a 12 anni sono necessari 200 ml di succo d'arancia al 100 % o 1 g di acido citrico dissolto in 200 ml d'acqua (come pasto presomministrato al test) ed acqua (per sciogliere la polvere di urea ¹³C).

Il paziente deve essere stato a digiuno per almeno 6 ore, preferibilmente per tutta la notte.

L'esecuzione del test richiede approssimativamente 40 minuti.

Qualora si rendesse necessaria la ripetizione del test, questa non deve essere effettuata fino all'indomani.

La soppressione dell'*Helicobacter pylori* potrebbe fornire risultati falsi negativi. Perciò il test dovrà essere eseguito dopo almeno 4 settimane di sospensione della terapia antibatterica sistemica e 2 settimane dopo l'ultima somministrazione di agenti inibitori della secrezione acida. Entrambi potrebbero interferire con la presenza dell'*Helicobacter pylori*. Questo risulta particolarmente importante dopo la terapia di eradicazione dell'*Helicobacter*.

E' importante seguire adeguatamente le istruzioni per l'uso (vedere paragrafo 6.6), altrimenti la validità del risultato può essere dubbia.

4.3 Controindicazioni

Il test non deve essere usato in pazienti con accertata o sospetta infezione gastrica o gastrite atrofica, che potrebbe interferire con il test respiratorio dell'urea. (vedere paragrafo 4.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Un solo test positivo non costituisce un'indicazione per la terapia di eradicazione. Metodi endoscopici invasivi potrebbero essere richiesti, ai fini della diagnosi differenziale per accertare la presenza di altre situazioni che possano creare complicanze come, per esempio, ulcera, gastrite autoimmune e formazioni neoplastiche.

I dati sull'affidabilità diagnostica del Helicobacter test INFAI sono insufficienti per raccomandarne l'uso in pazienti sottoposti a gastrectomia. Per i bambini da 3 anni di età, è disponibile Helicobacter test INFAI per età comprese da 3 a 11 anni.

In casi individuali di gastrite-A (gastrite atrofica), il test respiratorio può fornire risultati falsi positivi; altri test possono essere richiesti per confermare la presenza dell'*Helicobacter pylori*.

Se il paziente vomita durante l'esecuzione del test, rendendone necessaria la ripetizione, questa dovrà essere effettuata a digiuno e non prima del giorno seguente, come indicato nel paragrafo 4.2.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Helicobacter test INFAI sarà influenzato da tutti i trattamenti che interferiscono con la presenza dell'*Helicobacter pylori* o con l'attività dell'ureasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi è ragione di ritenere che l'esecuzione del test possa essere dannosa durante la gravidanza o l'allattamento.

Si raccomanda di osservare le avvertenze relative all'uso durante la gravidanza e l'allattamento dei farmaci impiegati nella terapia di eradicazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Helicobacter Test INFAI non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nessuno noto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Poiché vengono somministrati soltanto 75 mg di urea ¹³C, non è previsto alcun sovradosaggio.

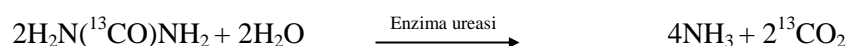
5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti diagnostici, codice ATC: VO4CX

Per la quantità di 75 mg di urea ^{13}C , somministrata per unità nel corso del test respiratorio, non è stata descritta alcuna attività farmacodinamica.

Dopo l'assunzione orale, l'urea marcata raggiunge la mucosa gastrica. In presenza di *Helicobacter pylori*, l'urea ^{13}C viene metabolizzata dall'enzima ureasi dell'*Helicobacter pylori*.



Il biossido di carbonio si diffonde nei vasi sanguigni. Da lì è trasportato, sotto forma di bicarbonato, nei polmoni e liberato come $^{13}\text{CO}_2$ con l'aria espirata.

In presenza di ureasi batterica il rapporto degli isotopi di carbonio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ viene a modificarsi in modo significativo. La componente $^{13}\text{CO}_2$ nei campioni di espirato viene determinata tramite spettrometria a infrarossi non dispersiva (NDIR) ed espressa come differenza assoluta (valore $\Delta\delta$) tra il valore al tempo 00-minuti e il valore a 30-minuti.

L'ureasi è prodotta nello stomaco solamente dall'*Helicobacter pylori*. Raramente nella flora batterica gastrica sono stati trovati altri batteri produttori di ureasi.

Il punto di discriminazione tra i pazienti negativi all'*Helicobacter pylori* e quelli positivi è stabilito essere un valore $\Delta\delta$ del 4‰; ciò significa che un incremento maggiore di 4‰ del valore $\Delta\delta$ sta ad indicare un'infezione. In confronto con una diagnostica di un'infezione da *Helicobacter pylori* basata sulla biopsia, il test respiratorio raggiunge, in studi clinici su 457 pazienti, una sensibilità compresa in un intervallo tra 96,5% e 97,9% [95%-CI: 94,05% - 99,72%] ed una specificità compresa tra 96,7% e 100% [95%-CI: 94,17% - 103,63%].

In assenza di ureasi batterica l'intera quantità di urea somministrata, dopo il riassorbimento nel tratto gastrointestinale, viene metabolizzata come l'urea endogena. L'ammoniaca, che si forma dall'idrolisi batterica sopra descritta, entra nel ciclo metabolico sotto forma di NH_4^+ .

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'urea ^{13}C somministrata per via orale viene metabolizzata a biossido di carbonio ed ammoniaca o integrata nel ciclo fisiologico dell'urea. Qualunque incremento di $^{13}\text{CO}_2$ sarà misurato per mezzo dell'analisi isotopica.

L'assorbimento e la distribuzione di $^{13}\text{CO}_2$ è più veloce della reazione catalizzata dall'ureasi. Perciò il fattore limitante di tutto il processo è la scissione dell'urea ^{13}C da parte dell'ureasi dell'*Helicobacter*.

Solamente in pazienti positivi all'*Helicobacter pylori*, la somministrazione di 75 mg di urea marcata comporta un significativo aumento di $^{13}\text{CO}_2$ nel campione di espirato entro i primi 30 minuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nessuna preoccupazione relativamente all'uso clinico del medicinale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione di test contiene 50 flaconi con componenti aggiuntivi:

Nr.	Componente	Quantità
1	Vasetto (10 ml di volume, in polistirene con tappo a scatto in polietilene) contiene 75 mg di urea ¹³ C in polvere per soluzione orale	50
2	Scheda di documentazione del paziente	50
3	Foglio illustrativo	50
4	Foglio con etichette con codice a barre e adesivo	50

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione

1. Il test deve essere eseguito in presenza di una persona qualificata.
2. Ogni paziente deve essere documentato in accordo con la scheda acclusa. Si raccomanda di eseguire il test con il paziente in posizione di riposo.
3. Il test comincia con la raccolta di campioni per la determinazione del valore basale (valore-00-minuti):
 - Prendere dalla confezione per il test la cannuccia e i contenitori per il campionamento dell'espriato (provette o sacco per espriato) con l'etichetta: "Tempo di campionamento: valore-00-minuti".
 - Rimuovere il tappo da uno dei contenitori per il campionamento dell'espriato (provetta o sacco per espriato), scartare la cannuccia e inserire la cannuccia nel contenitore.
 - Espirare ora piano attraverso la cannuccia nel contenitore per il campionamento dell'espriato.
 - Continuando ad espirare, si deve estrarre la cannuccia e chiudere immediatamente il contenitore per il campionamento dell'espriato (provetta o sacco per espriato) con il suo tappo.
(Se il contenitore per il campionamento dell'espriato rimane aperto per più di 30 secondi, il risultato del test potrebbe essere alterato)
 - Tenere la provetta per il campionamento o il sacco per espriato verticale e attaccare l'etichetta con codice a barre contrassegnata "valore-00-minuti" sul contenitore.
4. Riempire con espriato la seconda provetta per il campione (etichetta "Tempo di campionamento: valore-00-minuti") innanzi con espriato, seguendo lo stesso procedimento. Per l'analisi a infrarossi si utilizza solo un sacco per espriato.
5. Si devono ora bere senza indugio 200 ml di succo d'arancia al 100% o 1 g di acido citrico disciolto in 200 ml d'acqua.

6. Ora segue la preparazione della soluzione test:
 - Il vasetto etichettato “urea ^{13}C polvere” viene estratto dalla confezione del test, aperto e riempito con acqua fino a tre quarti del suo volume.
 - Chiudere il vasetto e agitare accuratamente fino a quando tutta la polvere non è sciolta. Versare il contenuto in un bicchiere.
 - Riempire il vasetto di urea ^{13}C con acqua fino all’orlo per una seconda e terza volta e aggiungere questi contenuti nel bicchiere (il volume totale di acqua dovrebbe essere circa 30 ml).
7. Questa soluzione test deve ora essere bevuta dal paziente immediatamente e il tempo di ingestione deve essere annotato.
8. Trenta minuti dopo la somministrazione della soluzione test (punto 7), raccogliere il campione valore-30-minuti nel contenitore per il campionamento (provetta o sacchi per espirato) (Etichetta: “Tempo di campionamento: valore-30-minuti”), come descritto nei punti 3 e 4. Usare per questi campioni l’etichetta con codice a barre contrassegnata “valore-30-minuti”.
9. Mettere la relativa etichetta con il codice a barre sulla scheda per la documentazione del paziente. Sigillare infine la confezione con l’adesivo.
10. I contenitori per il campionamento (provetta o sacchi per espirato) devono essere inviati a un laboratorio qualificato, per l’analisi.

Analisi dei campioni respiratori e specifiche analitiche per laboratori per l’analizzatore a infrarossi o la spettrometria di massa (IRMS)

Spettroscopia a infrarossi (NDIR)

I campioni respiratori, raccolti in sacchi per espirato da 100 ml, vengono analizzati per mezzo della spettrometria a infrarossi non dispersiva (NDIR).

L’analisi del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ nel biossido di carbonio nell’espirato è una parte integrante del kit diagnostico Helicobacter Test INFAI. L’accuratezza del test dipende decisamente dalla qualità dell’analisi dell’espirato. Le specifiche dei parametri dell’analisi dell’espirato, quali linearità, stabilità (precisione del gas di riferimento) e precisione della misurazione sono fondamentali per l’accuratezza del sistema.

Si deve garantire che l’analisi sia eseguita da laboratori qualificati. Si raccomanda di effettuare la misurazione al più presto possibile dopo la raccolta di espirato, in ogni caso non più tardi di quattro settimane dopo.

Il metodo validato nella domanda è il seguente:

- Preparazione dei campioni per la spettrometria a infrarossi

La determinazione del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ nel biossido di carbonio dei campioni respiratori viene effettuata direttamente nell’espirato. L’espirato dei contenitori viene introdotto nella spettrometria NDIR con l’aiuto di una pompa a gas a portata variabile. Il contenuto d’acqua nel campione respiratorio viene tenuto pressoché costante per mezzo di una trappola di Nafion. L’aria libera da CO_2 necessaria per la taratura e la misurazione (gas zero) viene prodotta tramite un elemento di assorbimento di CO_2 integrato nell’analizzatore.

- Analisi spettrometrica a infrarossi

Per analizzare il biossido di carbonio presente nell’espirato, un’apposita fonte emette un gruppo di radiazioni a infrarossi a larga banda; un modulatore di fascio invia alternativamente le radiazioni verso la camera di misurazione e verso una camera di riferimento. I fasci modulati di infrarossi entrano quindi nei rilevatori di infrarossi, che sono costituiti da rilevatori di trasmissione a doppio strato, dotati di una camera anteriore e una posteriore, ciascuna delle quali riempita con uno dei gas isotopicamente puri (rispettivamente $^{13}\text{CO}_2$ o $^{12}\text{CO}_2$) da misurare. La radiazione a infrarossi nella camera di misurazione viene indebolita dalla componente di gas da misurare, disturbando così l’equilibrio della

radiazione tra fascio di misurazione e fascio comparativo. Di conseguenza si verifica una fluttuazione di temperatura che, a sua volta, determina una fluttuazione di pressione nella camera anteriore del rilevatore a infrarossi. Un condensatore a membrana collegato a questa camera, esposto a una tensione continua ad alta resistenza, trasforma queste fluttuazioni di pressione in una tensione alternata, che è la misura della composizione isotopica del biossido di carbonio nell'espriato.

- Introduzione del campione

Un sistema semiautomatico di campionatura inietta il gas di misurazione in quantità predefinite nel gas zero che circola all'interno del circuito dello spettrometro a infrarossi. Questo consente la misurazione del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ per ogni concentrazione di CO_2 superiore all'1%.

- Specifiche per la determinazione del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$

Il principio del test respiratorio si fonda sulla somministrazione orale di una urea specificamente marcata ^{13}C , la cui idrolisi enzimatica è monitorata dalla misurazione di $^{13}\text{CO}_2$ nell'espriato, utilizzando la spettrometria a infrarossi non dispersiva.

Gli spettrometri a infrarossi per l'analisi dell'espriato devono essere conformi alle seguenti specifiche:

Analisi multiple replicate:	Minimo 3 replicazioni dell'analisi sullo stesso campione durante l'operazione
Accesso di sicurezza:	Memorizzazione dei parametri operativi e dei risultati sotto accesso di sicurezza per evitare successive manipolazioni

I test fondamentali per verificare le specifiche sono linearità, stabilità e precisione della misurazione.

Registrazione del punto zero dei rilevatori tramite il gas zero generato nello spettrometro.
Registrazione del punto terminale dei rilevatori per mezzo di gas di taratura la cui precisa concentrazione è nota.

Linearità:	$\leq 0,5\%$ per campioni respiratori con concentrazione di CO_2 variabile fra 1% e 7%
Stabilità:	$\leq 0,3\%$ su 10 impulsi consecutivi
Precisione della misurazione:	$\leq 0,5\%$ per ^{13}C all'abbondanza naturale usando un contenitore da 100 ml di campione respiratorio con una concentrazione del 3% di CO_2 espirata

L'infezione da *Helicobacter pylori* è presente se la differenza del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ del valore basale e del valore 30-minuti supera il 4,0%.

In alternativa si può utilizzare ogni altro metodo idoneo approvato, se applicato da qualunque laboratorio oggettivamente qualificato.

Analisi dei campioni respiratori e specifiche analitiche per laboratori

Spettrometria di massa (IRMS)

I campioni respiratori, raccolti in un contenitore da 10 ml, in vetro od in plastica, vengono analizzati per mezzo della spettrometria di massa basata sul rapporto tra isotopi (IRMS).

L'analisi del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ nel biossido di carbonio nell'espriato è una parte integrante del kit diagnostico Helicobacter Test INFAI. L'accuratezza del test dipende decisamente dalla qualità dell'analisi dell'espriato. Le specifiche dei parametri dello spettrometro di massa quali linearità, stabilità (precisione del gas di riferimento) e precisione della misurazione sono fondamentali per l'accuratezza del sistema.

Si deve garantire che l'analisi sia eseguita da laboratori qualificati. Il metodo validato nella domanda è il seguente:

- Preparazione del campione per IRMS

Per determinare il rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ di biossido di carbonio nell'espirato per mezzo della spettrometria di massa, il biossido di carbonio deve essere separato dall'espirato ed introdotto nello spettrometro di massa. Il sistema di preparazione automatica per spettrometri di massa isotopici che è dedicato all'analisi del test respiratorio, si basa su una tecnica di separazione gascromatografica a flusso continuo.

L'acqua viene rimossa dal campione per mezzo di una trappola di Nafion o del sistema gascromatografico di preparazione che separa i singoli gas in una colonna gascromatografica, con elio come eluente. All'uscita della colonna, i gas dell'espirato separati vengono rilevati da un rilevatore a ionizzazione. La frazione di gas biossido di carbonio, identificata dal suo caratteristico tempo di ritenzione, viene introdotta nello spettrometro di massa.

- Analisi tramite spettrometria di massa

Per analizzare nel campione gassoso il biossido di carbonio, le sue molecole separate devono essere ionizzate, trasformate in un fascio, accelerate da un campo elettrico, deflesse in un campo magnetico ed infine rilevate. Questi cinque processi hanno luogo nell'analizzatore di uno spettrometro di massa che è costituito da tre sezioni separate: la sorgente, il tubo di volo e il collettore. Ionizzazione, formazione del fascio e accelerazione si verificano tutte nella sorgente, la deflessione magnetica avviene nel tubo di volo e la rilevazione ha luogo nel collettore.

- Introduzione del campione

Per l'introduzione del biossido di carbonio nell'analizzatore sono disponibili molti sistemi di inserimento del campione. Per l'analisi del test respiratorio è essenziale il singolo bilanciamento del biossido di carbonio del campione rispetto a un gas, che funge da standard di riferimento. Questo garantisce un'elevata accuratezza del sistema, poiché il calcolo del contenuto isotopico nel biossido di carbonio viene fatto in confronto con uno standard indipendente.

- Specifiche per la determinazione del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$

Il principio del test respiratorio si fonda sulla somministrazione di una urea specificatamente marcata ^{13}C , la cui utilizzazione come metabolita viene seguita misurando la $^{13}\text{CO}_2$ nel gas espirato.

Lo spettrometro di massa deve essere in grado di:

Analisi multiple replicate:	Minimo 3 replicazioni dell'analisi sullo stesso campione durante l'operazione
Accesso di sicurezza:	Memorizzazione dei parametri operativi e dei risultati sotto accesso di sicurezza per evitare successive manipolazioni
Aggiustamento:	rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ rispetto a PDB (Pee Dee Beliminate)
Loop del campione:	< 200 μl

I test fondamentali per verificare le specifiche sono linearità, stabilità (precisione del gas di riferimento) e precisione della misurazione.

- Tutti gli spettrometri di massa per l'analisi dell'espirato devono soddisfare le seguenti specifiche:

Linearità:	$\leq 0,5 \%$ per campioni respiratori a CO_2 concentrazione variabile tra 1 % e 7 %
Stabilità:	$\leq 0,2 \%$ su 10 impulsi consecutivi

Precisione della misurazione: $\leq 0,3 \%$ per ^{13}C all'abbondanza naturale usando un contenitore da 10 ml di campione respiratorio con una concentrazione del 3 % di CO_2 espirata

L'infezione da *Helicobacter pylori* è presente se la differenza del rapporto $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ del valore basale e del valore 30-minuti supera il 4,0‰.

In alternativa si può utilizzare ogni altro metodo idoneo approvato, se applicato da qualunque laboratorio oggettivamente qualificato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

INFAI GmbH
Riehler Str. 36
D-50668 Köln
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/045/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 agosto 1997

Data del rinnovo più recente: 14 agosto 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

INFAI GmbH
An der Kohlenbahn 39
D-58135 Hagen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

- Medicinale soggetto a prescrizione medica

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.