

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BREATHQUALITY-UBT, 75mg/10ml, soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: ^{13}C -urea 75 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BREATHQUALITY-UBT trova impiego nella diagnosi in vivo dell'infezione gastroduodenale da *Helicobacter pylori* nell'adulto e nel bambino.

Medicinale solo per uso diagnostico

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

BREATHQUALITY-UBT è una soluzione monodose per l'esecuzione del ^{13}C -Urea Breath Test (UBT).

Modo di somministrazione

Prima della sua esecuzione, il paziente deve essere stato possibilmente a digiuno per almeno 6 ore o per tutta la notte. L'esecuzione del test richiede approssimativamente 40 minuti.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Il paziente, dopo aver raccolto il primo campione di espirato nelle apposite provette utilizzando una cannucchia, assume il

contenuto di un flacone di BREATHQUALITY-UBT diluito in 200 ml di acqua.

Dopo 30 minuti da tale assunzione deve essere raccolto un secondo campione di espirato.

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

Il ^{13}C -urea breath test per la valutazione dell'efficacia della terapia di eradicazione per l'infezione da *Helicobacter pylori* deve essere eseguito almeno due mesi dopo il termine del trattamento antibiotico, in quanto potrebbe fornire risultati falsamente negativi se eseguito prima di tale periodo.

Poiché gli antiacidi possono interferire con la crescita dell'*Helicobacter pylori* creando un microambiente sfavorevole a tale microorganismo, si raccomanda la loro sospensione per almeno 15 giorni prima dell'esecuzione del test. È importante seguire le istruzioni per l'uso descritte in dettaglio al par. 6.6, altrimenti la validità del risultato può essere dubbia

L'ampia documentazione scientifica disponibile garantisce l'affidabilità e l'innocuità, nelle normali condizioni d'uso, del test in età pediatrica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il ^{13}C -Urea Breath Test non deve essere usato in pazienti con gastrite atrofica o, con accertata o sospetta infezione gastrica sostenuta da agenti patogeni diversi da *Helicobacter pylori* che potrebbero interferire con il test respiratorio dell'urea.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Al momento dell'inquadramento diagnostico, l'eventuale risultato positivo ottenuto dopo l'esecuzione del ^{13}C -Urea Breath Test non costituisce di per sé un'indicazione per la terapia di eradicazione.

Metodi endoscopici invasivi sono infatti necessari per definire la patologia associata all'infezione da

Helicobacter pylori, nonché il tipo e la gravità della gastrite.

La sintomatologia di alcune patologie Helicobacter pylori associate, in particolare l'adenocarcinoma gastrico, potrebbe infatti essere mascherata dalla terapia di eradicazione e ritardare l'applicazione di un adeguato trattamento (chirurgia e chemioterapia).

L'efficacia della terapia di eradicazione può essere monitorata con il solo ¹³C-Urea Breath Test.

I dati sull'affidabilità diagnostica del ¹³C-Urea Breath Test sono insufficienti per raccomandarne l'uso in pazienti sottoposti a gastrectomia.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il risultato del test con BREATHQUALITY-UBT può essere influenzato da tutti i trattamenti che interferiscono con la presenza dell'Helicobacter pylori o con l'attività dell'ureasi (vedi paragrafo. 4.3).

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 relative precauzioni per l'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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nessuno conosciuto.

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 all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Poiché vengono somministrati soltanto 75 mg di ¹³C-Urea non è previsto alcun sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

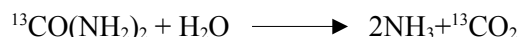
5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: "altri agenti diagnostici", codice ATC: V04CX

Per la quantità di ¹³C-urea somministrata (75 mg) nel ¹³C-Urea Breath Test non è descritta alcuna attività farmacodinamica.

4 / 6

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



Il biossido di carbonio diffonde nei vasi sanguigni e viene trasportato sotto forma di bicarbonato nei polmoni e liberato come

¹³CO₂ con l'aria espirata.

In presenza di ureasi batterica il rapporto degli isotopi di carbonio ¹³C/¹²C viene a modificarsi in modo significativo.

L'ureasi è prodotta nello stomaco solamente dall'Helicobacter pylori. Raramente nella flora batterica gastrica sono stati trovati altri produttori di ureasi. 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 entra nel ciclo metabolico sotto forma di NH_4^+ .

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La ^{13}C -urea 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 di tutto il processo è la scissione della ^{13}C -urea da parte dell'ureasi dell'*Helicobacter pylori*.

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 dell'aria espirata entro i primi 30 minuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La dose di urea somministrata è ampiamente inferiore alla quantità normalmente presente nell'organismo umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato, acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il prodotto deve essere conservato a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flacone da 10 ml in vetro con tappo a vite, contenente 10 ml di soluzione liquida.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Si raccomanda di effettuare il test con il paziente in condizioni di riposo e possibilmente a digiuno da almeno 6 ore o per tutta la notte.

Si possono utilizzare due diversi strumenti per la determinazione della $^{13}\text{CO}_2$, derivata dalla decomposizione di ^{13}C -urea somministrata:

- lo spettrometro di massa (IRMS: *isotope ratio mass spectrometry*)
- l'analizzatore ad infrarosso (NDIRS: *isotope selective nondispersive infrared spectrometry*)

entrambi modificati opportunamente per la determinazione di isotopi stabili.

1) Determinazione con lo spettrometro di massa

A) Il test comincia con la raccolta dei campioni per la determinazione del valore basale:

- compilare con i dati del paziente le etichette di due provette descritte come "base"
- stappare una provetta e introdurre una cannucchia

- fare inspirare profondamente il paziente e farlo soffiare nella provetta finché la superficie interna si appanna. Il paziente deve espirare completamente l'aria dai polmoni
- richiudere immediatamente la provetta (se la provetta rimane aperta più di 30 secondi il risultato del test potrebbe essere non attendibile)
- ripetere la procedura con la seconda provetta

B) compilare con i dati del paziente le etichette di due provette descritte come “post”

C) diluire in un bicchiere d'acqua (circa 200 ml) la soluzione di ^{13}C -urea e acido citrico contenuta nel flacone

D) far bere la soluzione al paziente e mantenerlo a riposo

E) attendere 30 minuti.

F) campionare nelle due provette, con il procedimento descritto sopra, l'aria espirata dal paziente

G) analizzare con lo spettrometro di massa l'aria campionata nelle 4 provette

2) Determinazione con l'analizzatore ad infrarosso

A) Come per l'analisi con lo spettrometro di massa il test comincia con la raccolta dei campioni per la determinazione del valore basale:

- compilare con i dati del paziente l'etichetta del sacchetto di alluminio descritto come “base”
- togliere il tappo del sacchetto e introdurre una cannucchia
- fare inspirare profondamente il paziente e farlo soffiare nel sacchetto finché non è completamente riempito. Il paziente deve espirare completamente l'aria dai polmoni

B) compilare con i dati del paziente l'etichetta del sacchetto descritto come “post”

C) diluire in un bicchiere d'acqua (circa 200 ml) la soluzione di ^{13}C -urea e acido citrico contenuta nel flacone

D) far bere la soluzione al paziente e mantenerlo a riposo

E) attendere 30 minuti.

F) campionare nel sacchetto, con il procedimento descritto sopra, l'aria espirata dal paziente

G) analizzare con l'analizzatore ad infrarosso l'aria campionata nei due sacchetti.

Analisi dei campioni di aria espirata e specifiche del test

Come già riportato sopra l'analisi dei campioni può essere eseguita mediante IRMS ed NDIRS, ottenendo valori di sensibilità e specificità soddisfacenti.

In alternativa, qualsiasi altro metodo convalidato può essere utilizzato per l'analisi dei campioni di aria espirata, da condurre in centri qualificati.

Descrizione tecnica del sistema di analisi e campionamento con IRMS:

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

Il campione, prelevato dalla provetta con un ago da gas, è trasportato da un flusso di elio in una valvola di campionamento e da qui in un gascromatografo dove anidride carbonica, azoto ed ossigeno, contenuti nel respiro sono separati. L'acqua viene rimossa dai campione per mezzo di una trappola che varia a seconda dello strumento (magnesio perclorato o sistema a diffusione).

Il gascromatografo per la purificazione della CO₂ è direttamente collegato allo spettrometro di massa tramite una particolare interfaccia a flusso continuo.

L'analizzatore (MS) consiste di una sorgente di ioni ad impatto elettronico, un settore magnetico e un triplo collettore (collettore di Faraday) per l'analisi delle masse 46 (¹²C¹⁸O¹⁶O), 45 (¹³C¹⁶O₂) e 44 (¹²C¹⁶O₂).

A seconda dello strumento i campioni vengono misurati confrontandoli con un gas di riferimento interno, o confrontando tra loro campioni di standard esterno.

Specifiche strumentali del IRMS

- Precisione 0.01% δ ¹³CO₂ o <0.0001 atomi%
- Attendibilità calibrazione interna o esterna con gas standard
- Concentrazione di CO₂ 0,5 - 10%
- Volume di campione 2 mL su 10 mL
- Tempo di misura 2 minuti

Descrizione tecnica del sistema di analisi e campionamento con NDIRS:

Mediante NDIRS le sacche contenenti l'espriato possono essere analizzate direttamente.

Otto sacche di campione possono venire collegate direttamente allo spettrometro NDIRS per una misurazione sequenziale.

Lo spettro infrarosso delle molecole di ossido di carbonio lineari ¹³CO₂ e CO₂ differiscono leggermente nello stiramento asimmetrico di tipo 3 e sono separate di circa 66 cm⁻¹.

Poiché nessun altro composto presente nell'espriato assorbe vicino alla lunghezza d'onda dello stretching asimmetrico dell'anidride carbonica (2240-2290 cm⁻¹), non è necessaria alcuna ulteriore purificazione dei campioni.

Specifiche strumentali dell'NDIRS:

- Precisione 0,3 δ ‰ nel rapporto ¹³C/¹²C
- Concentrazione CO₂ 0,5 - 5 vol.%
- Volume minimo di campione 300 mL
- Tempo di misura 2 minuti a campione.

Interpretazione dei risultati:

δ ¹³C: differenza in parti per mille (‰) rispetto allo standard internazionale

Eccesso di δ ¹³C: differenza tra le misure dei campioni pre- e post-

Stato di *H. pylori*:

A) < 4‰ = negativo

B) >4‰ = positivo

C) valori prossimi al 4‰ = la presenza di ureasi associata ad *H.pylori* viene considerata indeterminata.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AB ANALITICA srl

Via Svizzera 16 - 35127 PADOVA

ITALIA

tel. 049 761698

fax 049 8709510

e-mail: info@abanalitica.it

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

034510014.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 Aprile 2000

Data del rinnovo più recente: 6 Aprile 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO