ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pylobactell, 100 mg compressa solubile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa solubile contiene 100 mg di ^{13}C-urea

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa solubile.
Compressa biconvessa, bianca

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.
Per la diagnosi *in vivo* di infezione gastroduodenale da *Helicobacter pilori* (*H. pylori*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La compressa Pylobactell è per la somministrazione orale.
Adulti: La compressa deve essere disciolta in acqua e presa dopo 10 minuti dall' inizio della prova di respirazione.

Il paziente deve digiunare per almeno 4 ore prima della prova in modo tale che la prova avvenga a stomaco vuoto. Se il paziente ha consumato un pasto pesante, sarà necessario attendere 6 ore prima di eseguire la prova.

Pazienti pediatrici: L'uso di Pylobactell non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della insufficienza di dati sufficienti sull'efficacia.

È importante seguire attentamente le istruzioni d'uso descritte nel paragrafo 6.6, altrimenti la validità dei risultati della prova sarà discutibile.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La prova non deve essere eseguita su pazienti con un'infezione gastrica sospetta, che potrebbe interferire con la prova di respirazione all'urea.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Una prova positiva di respirazione all'urea, da sola, non conferma clinicamente che è necessaria una terapia di eradicazione. Può essere indicata una diagnosi alternativa con metodi endoscopici invasivi per esaminare la presenza di qualsiasi altra condizione clinica complicante, quale ulcera gastrica, gastrite autoimmune e tumore.

In casi individuali di gastrite atrofica, il risultato della prova di respirazione può essere falsamente positivo, e altre prove possono essere necessarie per confermare la presenza di *H. pylori.*

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Se è necessario ripetere la prova, si dovrà attendere fino al giorno seguente per eseguirla.
Per i pazienti che non tollerano il pasto di prova raccomandato, si dovrà somministrare un pasto di prova alternativo. Si dovrà fare attenzione a quei pazienti per i quali il digiuno può comportare implicazioni mediche.

I dati sull'affidabilità diagnostica della prova Pylobactell non sono sufficienti da raccomandarne l'uso in pazienti con gastrectomia parziale, e in pazienti al di sotto dei 18 anni (vedere il paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il risultato del test può essere alterato se il paziente è sotto trattamento con antibiotici o con un inibitore di pompa protonica oppure se ha completato un corso di trattamento a base di questi prodotti medicinali. I risultati possono essere in genere alterati da tutti i trattamenti che interferiscono con il batterio *H. pylori* o con l'attività dell'ureasi.

La soppressione del batterio *H. pylori* può dare falsi risultati negativi. Pertanto la prova non deve essere usata fino a quattro (4) settimane dopo l'interruzione della terapia sistemica antibatterica e due (2) settimane dopo l'ultima dose di antiacidi. Ciò è particolarmente importante dopo la terapia di eradicazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

La produzione endogena di urea ammonta a 25 – 35 g/die. È dunque improbabile che la dose di 100 mg di urea possa causare effetti avversi sulla gravidanza e l'allattamento al seno.

La prova di Pylobactell non si pensa che sia nociva durante la gravidanza o alla salute del feto/bambino neonato. Pylobactell può essere usato durante la gravidanza e l'allattamento.

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

È improbabile che si verifichi un sovradosaggio nelle circostanze cliniche d'uso. Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti diagnostici, codice ATC: V04CX.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nel caso di infezione da *H. pylori*, la ^{13}C Urea ingerita oralmente viene metabolizzata dall'ureasi enzimatica che è presente nel batterio *H. pylori.*

$H_2N(^{13}CO)NH_2 + H_2O \rightarrow 2NH_3 + {}^{13}CO_2$

L'anidride carbonica che si libera penetra nei vasi sanguigni e viene trasportata sotto forma di bicarbonato fino ai polmoni, dove si libera quindi come $^{13}CO_2$ nell'aria espirata. L'infezione da *H. pylori* cambierà notevolmente il rapporto isotopico $^{13}C/^{12}C$ -carbonio.

La quantità di $^{13}CO_2$ nei campioni di aria espirata viene determinata con la spettrometria di massa a rapporto isotopico (IRMS) o un altro metodo valicato e condotto da un laboratorio qualificato e indicata come differenza assoluta (eccesso) nel valore fra i campioni di respiro pre-urea and post-urea (vedere il paragrafo 6.6).

Il valore critico per distinguere i pazienti *H. pylori* negativi da quelli positivi è in eccesso rispetto a 3,5: cioè se <3,5 è negativo e se ≥3,5 è positivo.

Paragonata alle tecniche bioptiche per la diagnosi di infezioni da *H. pylori*, usando dati ottenuti da due prove terapeutiche, Pylobactell ha raggiunto in condizioni diverse (prestudio e visite di decorso) stime di sensibilità superiori al 95% con un limite inferiore di sicurezza del 95% oscillante fra il 93 e il 98%. Le stime di specificità erano tutte superiori al 90%, con corrispondenti limiti inferiori di sicurezza fa l'85% e il 90%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'urea viene rapidamente assorbita dall'apparato gastro-intestinale e distribuita nei fluidi extracellulari ed intracellulari, inclusa la linfa, la bile, il fluido cerebrospinale e il sangue. Risulta che attraversa la placenta e penetra nell'occhio. Viene escreta immutata nell'urina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Assenza di rischi potenziali in rapporto all'uso clinico del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone (E1201)
Cellulosa microcristallina (E460i)
Silice anidra colloidale
Benzoato di sodio (E211)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.
La soluzione va assunta immediatamente dopo che la compressa si è completamente disciolta.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il kit per la prova di respirazione Pylobactell ^{13}C Urea contiene una bustina termosigillata laminata in PET/foglio di alluminio/LDPE contenente una compressa Pylobactell, sei provette di vetro con tappo ed etichette con codice a barra, altre tre etichette con codice a barra, una bottiglietta di vetro da 30 ml per mescolare e somministrare il prodotto, con coperchio, due cannucce, un sommario delle caratteristiche del prodotto, un foglio con informazioni per il paziente ed un modulo di richiesta d'analisi. È in dotazione anche un'etichetta di sicurezza per risigillare il kit.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il paziente deve digiunare per almeno 4 ore prima della prova in modo tale che la prova avvenga a stomaco vuoto. Se il paziente ha consumato un pasto pesante, sarà necessario attendere 6 ore prima di eseguire la prova.

Si raccomanda di eseguire la prova di respirazione con il paziente seduto. La prova di respirazione Pylobactell include la somministrazione di un pasto di prova adatto, che non è in dotazione nel kit. Il pasto di prova ottimale raccomandato è: 200 ml di succo d'arancia non diluito.

Istruzioni per il campionamento

t = 0 minuti Annotare l'ora in cui il paziente beve il pasto di prova.

t = 5 minuti Raccogliere i campioni di aria espirata pre-Urea. Si devono raccogliere tre provette di aria espirata normalmente lungo una cannuccia posizionata alla base di una provetta (tappo bianco). Il paziente espirare mentre la cannuccia viene estratta lentamente e completamente dalla provetta, che viene quindi immediatamente richiusa. Questi campioni di aria espirata vengono usati per misurare il livello naturale di ^{13}C nell'anidride carbonica dell'aria espirata.

t = 10 minuti La compressa Pylobactell viene posta nella bottiglietta di miscelazione da 30 ml e si aggiunge acqua fino alla tacca. La bottiglietta viene chiusa e agitata bene per sciogliere la compressa. L'intero contenuto deve essere ingerito immediatamente dal paziente; la bottiglietta viene riempita d'acqua fino alla tacca e il contenuto viene di nuovo ingerito dal paziente.

t = 40 minuti Raccogliere i campioni di aria espirata post-urea (tappo rosso). Si devono prendere tre provette di aria espirata, che vengono usate per misurare la presenza di livelli eccessivi di ^{13}C, che sarà presente se il soggetto è *H. pylori*-positivo.

Al completamento della prova, conservare un campione pre-urea (tappo bianco) ed un campione post-urea (tappo rosso). Rimettere due campioni pre-urea e due campioni post-urea nella scatola. Eliminare la bottiglietta di miscelazione da 30 ml. Compilare il modulo di richiesta d'analisi; attaccare una delle tre etichette rimanenti con codice a barra all'area contrassegnata "AFFIX BAR CODE LABEL HERE" (APPLICARE L'ETICHETTA CON CODICE A BARRA QUI). Questo codice a barra è il numero di riferimento del medico usato nel laboratorio d'analisi per identificare il paziente; le due etichette di riserva con codice a barra sono per l'uso del medico sulle note/cartella clinica ecc. del paziente.

Dopo avere deposto le quattro provette con i campioni e i documenti nella scatola, usare l'etichetta di sicurezza per sigillare il coperchio della scatola ed inviare il tutto ad un laboratorio d'analisi qualificato.

Analisi dei campioni di aria espirata e specifiche del test

L'accuratezza e la precisione della prova dipendono moltissimo dalla qualità dell'analisi e quindi solo i laboratori che possiedono il corrispondente attestato di specializzazione possono essere considerati qualificati per analizzare i campioni d'aria.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Una specificità e sensibilità soddisfacenti sono state riscontrate in studi clinici in cui i campioni di aria espirata sono stati analizzati usando la spettrometria di massa a rapporto isotopico (IRMS).

I campioni di aria raccolti durante la prova devono rimanere nei contenitori originali prima dell'analisi IRMS.

La configurazione degli strumenti IRMS deve essere a flusso continuo o a doppio ingresso

Utilizzare un autocampionatore multiposizione ed un lettore di codici a barre per consentire il tracciamento dei campioni durante l'analisi.

I parametri di origine e la sintonizzazione dell'IRMS devono essere ottimizzati quotidianamente.

La strumentazione deve essere lineare in una vasta gamma di concentrazioni di CO_2 (tipicamente 1,0 – 6,0%). Deve essere controllata regolarmente.

La precisione analitica interna deve essere meno di $\pm$ 0,3‰ $\delta^{13}C$ per 20 analisi replicate dello stesso campione gassoso di riferimento e rimanere entro 3SD della media per le analisi UBT.

Il trasferimento del campione d'aria attraverso il sistema analitico deve essere eseguito senza il frazionamento degli isotopi.

L'IRMS deve possedere un complessivo collettore triplo tale da consentire il rilevamento simultaneo degli ioni con fluttuazioni rapporto massa/carica 44, 45 e 46 nel contenuto isotopico dell'ossigeno.

È necessario prevedere la correzione per movimenti negli strumenti durante l'analisi.

I gas di riferimento devono essere standardizzati in rapporto ad uno standard internazionale appropriato per permettere di paragonare i risultati di vari laboratori.

Alternativamente, si può usare qualsiasi altro metodo adatto ed approvato, eseguito da un laboratorio oggettivamente qualificato.

Spiegazione dei risultati:

$\delta^{13}C$:- Differenza in parti per mille (‰) rispetto ad uno standard internazionale accettato.
Eccesso $\delta^{13}C$:- Differenza fra misurazioni di campioni pre- e post-urea

Stato H. pylori: <3,5 eccesso $\delta^{13}C$ = Negativo
$\geq$3,5 eccesso $\delta^{13}C$ = Positivo

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

Torbet Laboratories Limited
Unit 1 Chestnut Drive
Wymondham
Norfolk
NR18 9SB
Regno Unito

+44 (0)1953 607856
+44 (0)1953 713649
enquiries@torbetlaboratories.co.uk

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

EU/1/98/064/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 maggio 1998

Data del rinnovo più recente: 07 maggio 2008

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

J L Bragg Limited
33-34 Boss Hall Road
Ipswich
Suffolk
IP1 5BN
Regno Unito

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)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono 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 successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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

Non pertinente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).