

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pylera 140 mg/125 mg/125 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje kalii bismuthi subcitratis monohydricus 140 mg (což odpovídá bismuthi oxidum 40 mg), metronidazolum 125 mg a tetracyclini hydrochloridum 125 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tobolka obsahuje 61 mg monohydrátu laktosy a 32 mg draslíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Podlouhlá, bílá, neprůhledná tobolka s logem Aptalis Pharma vytištěným na spodní části a „BMT“ vytištěným na horní části tobolky červeným inkoustem. Obsahuje bílý prášek a menší bílou, neprůhlednou tobolku obsahující žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pylera v kombinaci s omeprazolem je indikován k eradikaci *Helicobacter pylori* a prevenci relapsu peptických vředů u pacientů s aktivními vředy souvisejícími s infekcí *H. pylori* nebo s takovými vředy v anamnéze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna dávka přípravku Pylera sestává ze 3 stejných tvrdých tobolek. Jednotlivé dávky se mají užívat 4krát denně, 3 tobolky po snídani, 3 tobolky po obědě, 3 tobolky po večeři a 3 tobolky před spaním (nejlépe po lehkém jídle), tj. celkové množství 12 tobolek denně po dobu 10 dnů. Po celou dobu 10 dnů léčby se je třeba užívat jednu tobolku/tabletu omeprazolu 20 mg dvakrát denně, ve stejnou dobu jako dávky přípravku Pylera po snídani a po večeři.

Tabulka 1 Denní dávkovací schéma přípravku Pylera

| Čas dávky | Počet tobolek přípravku Pylera | Počet tobolek/tablet omeprazolu |
|------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Po snídani | 3 | 1 |
| Po obědě | 3 | 0 |
| Po večeři | 3 | 1 |

| | | |
|---------------------------------------|---|---|
| Před spaním (nejlépe po lehkém jídle) | 3 | 0 |
|---------------------------------------|---|---|

Vynechané dávky lze nahradit prodloužením normálního dávkovacího režimu na více než 10 dnů, dokud nebyl vřechen léčivý přípravek užít. Pacienti by neměli užívat dvě dávky najednou. Pokud se vynechají více než 4 po sobě jdoucí dávky (1 den), je třeba se obrátit na předepisujícího lékaře.

Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin

Přípravek Pylera je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater (viz body 4.3 a 4.4). Bezpečnost a účinnost přípravku Pylera u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nebyla hodnocena.

Starší pacienti

Zkušenosti u starších pacientů jsou omezené. Obecně platí, že při předepisování přípravku Pylera u této populace pacientů je třeba zvážít vyšší výskyt snížené funkce jater, ledvin nebo srdce, jakož i přítomnost souběžných onemocnění a četných současně podávaných lékových terapií.

Pediatrická populace

Přípravek Pylera je kontraindikován u dětí ve věku do 12 let (viz bod 4.3) a nedoporučuje se používat u dětí ve věku od 12 do 18 let.

Způsob podání

Perorální podání. Přípravek Pylera a omeprazol se mají užívat po jídle s plnou sklenicí vody (250 ml), zejména s dávkou před spaním, aby se snížilo riziko ezofageální ulcerace způsobené tetracyklin-hydrochloridem (viz bod 4.8).

4.3 Kontraindikace

Těhotenství a kojení

Pediatrická populace (do 12 let věku)

Porucha funkce ledvin nebo jater

Hypersenzitivita na léčivou látku(y), jiné deriváty nitroimidazolu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V souvislosti s nadměrnými dávkami různých přípravků obsahujících bismut při déletrvající léčbě byly hlášeny vzácné případy encefalopatie, které byly po ukončení léčby reverzibilní. Při užívání přípravku Pylera nebyla encefalopatie dosud hlášena (viz bod 4.8).

U pacientů, kterým byl podáván metronidazol obvykle po dlouhou dobu, byla hlášena periferní neuropatie. Výskyt abnormálních neurologických projevů, i když nepravděpodobný, vyžaduje okamžité vysazení přípravku Pylera. Přípravek Pylera je třeba podávat s opatrností pacientům s onemocněními centrální nervové soustavy (viz bod 4.8).

Během léčby tetracyklinem se může vyskytnout orální kandidóza, vulvovaginitida a pruritus ani, převážně způsobené přerůstáním kvasinky *Candida albicans*, které mohou vyžadovat podání antimykotika. Může být doprovázeno přerůstáním rezistentních koliformních organismů jako např. *Pseudomonas spp.* a *Proteus spp.* způsobující průjem. Příležitostně byla při užívání tetracyklinu hlášena enterokolitida způsobená superinfekcí rezistentními stafylokoky a pseudomembranózní

kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*, což je závažnější. Pokud dojde k superinfekci, je třeba ukončit podávání přípravku Pylera a zahájit vhodnou léčbu (viz bod 4.8).

U některých jedinců užívajících tetracykliny byla pozorována fotosenzitivita projevující se přehnanou reakcí na sluneční záření. Pacienty, u kterých je pravděpodobná expozice přímému slunečnímu záření nebo ultrafialovému záření, je třeba poučit, že se při používání tetracyklinových léčiv může tato reakce vyskytnout. Při prvních známkách kožního erytému je třeba léčbu přerušit.

Doporučuje se podávat dostatečné množství tekutin, zvláště s dávkou tetracyklin-hydrochloridu před spaním, aby se snížilo riziko podráždění a ulcerace jícnu (viz bod 4.8).

Metronidazol je třeba užívat s opatrností u pacientů se známkami krevní dyskrázie nebo s krevní dyskrázií v anamnéze. Ve vzácných případech byla při dlouhodobém užívání metronidazolu pozorována mírná leukopenie (viz bod 4.8).

Během léčby přípravkem Pylera může být nutno snížit dávku perorálních antikoagulancií jako např. warfarinu (metronidazol může prodloužit protrombinový čas). Hodnoty protrombinového času je třeba sledovat. K interakci s heparinem nedochází (viz bod 4.5). Omeprazol může zpožďovat eliminaci warfarinu, proto může být nutné dávku warfarinu snížit.

Během léčby přípravkem Pylera a po dobu nejméně 24 hodin po ukončení léčby by se neměly konzumovat alkoholické nápoje (viz bod 4.5).

Používání tetracyklinu je spojováno s pseudotumorem cerebri (benigní intrakraniální hypertenze) u dospělých. Obvyklými klinickými projevy jsou bolest hlavy a rozmazané vidění. I když toto onemocnění a spojené příznaky obvykle odezní krátce po vysazení tetracyklinu, existuje možnost trvalých následků (interakce s retinoidy viz body 4.8 a 4.5).

Při užívání tetracyklinu byl vzácně hlášen myastenický syndrom. U pacientů s myasthenia gravis, kteří mohou mít riziko zhoršení tohoto onemocnění, se doporučuje postupovat s opatrností (viz bod 4.8).

Při současném užívání tetracyklinu a methoxyfluranu byla hlášena fatální renální toxicita. Proto je třeba vyvarovat se podávání methoxyfluranu u pacientů užívajících přípravek Pylera.

Pylera obsahuje přibližně 96 mg draslíku v jedné dávce (3 tobolky obsahující každá 32 mg draslíku). To je třeba vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s omezeným přísunem draslíku.

Pylera obsahuje také laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

Bismut absorbuje rentgenové paprsky, a může ovlivňovat radiologické diagnostické procedury zaměřené na gastrointestinální trakt.

Bismut může způsobit přechodné a bezvýznamné tmavé zbarvení stolice. To však nemá vliv na standardní testy na okultní krvácení.

Metronidazol může ovlivňovat určité typy vyšetření biochemických parametrů séra, jako je např. aspartátaminotransferáza (AST, SGOT), alaninaminotransferáza (ALT, SGPT), laktátdehydrogenáza (LDH), triglyceridy a stanovení glukózy hexokinázovou metodou. Mohou být zaznamenány nulové hodnoty. Všechny testy, při kterých byla popsána interference, využívají enzymatického propojení testu s oxidací-redukcí nikotinamidu (NAD). Příčinou interference jsou podobná absorpční maxima NADH (340 nm) a metronidazolu (322 nm) při pH 7.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí s přípravkem Pylera. Následující bod tedy uvádí interakce pozorované s jednotlivými složkami přípravku Pylera, tak jak jsou popsány v příslušných souhrnech údajů o přípravku nebo jak byly popsány v literatuře.

Potřebu dalších současně podávaných léčiv u pacientů dostávajících přípravek Pylera je třeba ověřit před léčbou. I když nebyly zjištěny žádné specifické interakce s touto kombinací, u pacientů užívajících velký počet léčiv souběžně je všeobecně vyšší riziko vzniku nežádoucích účinků, a proto se u nich má k léčbě přistupovat s opatrností.

Interakce s bismutem

Ranitidin zvyšuje absorpci bismutu.

Omeprazol zvyšuje absorpci bismutu.

Proto se doporučuje užívat přípravek Pylera a omeprazol po jídle za účelem snížit absorpci bismutu.

Interakce s metronidazolem

Lithium

Z několika případů vyplývá, že metronidazol může vyvolat známky lithiové toxicity u pacientů užívajících vysoké dávky lithia. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé sledování hladin lithia.

Alkohol/disulfiram

Metronidazol vykazuje dobře dokumentovanou reakci s alkoholem podobnou jako po disulfiramu (křeče v břiše, nauzea, zvracení, bolest hlavy, návaly horka). U alkoholických pacientů, kteří užívají metronidazol a kteří užili disulfiram během předchozích 2 týdnů, byly hlášeny psychotické reakce.

Antikoagulancia

U metronidazolu byla hlášena potenciace antikoagulačního účinku warfarinu a jiných perorálních kumarinových antikoagulancií vedoucí k prodloužení protrombinového času. Proto je během léčby přípravkem Pylera žádoucí sledování s příslušnou úpravou dávky antikoagulancia.

Fenytoin, fenobarbital

Současné podávání léčivých přípravků, které indukují mikrozomální jaterní enzymy jako např. fenytoinu nebo fenobarbitalu, může urychlit eliminaci metronidazolu a vést tak ke sníženým hladinám v plazmě. V takových situacích byla též hlášena zhoršená clearance fenytoinu. Klinický význam snížené systémové expozice metronidazolu není znám, jelikož relativní podíl systémové antimikrobiální aktivity vůči *Helicobacter pylori* oproti aktivitě lokální nebyl stanoven.

5-fluorouracil

Metronidazol snižuje clearance 5-fluorouracilu a může tudíž způsobit zvýšenou toxicitu 5-fluorouracilu.

Cyklosporin

U pacientů užívajících cyklosporin je riziko zvýšení hladin cyklosporinu v séru. Pokud je současné podávání nutné, je třeba pečlivě monitorovat sérový cyklosporin a sérový kreatinin.

Busulfan

Metronidazol může zvýšit plazmatické hladiny busulfanu, což může vést k závažné toxicitě způsobené busulfanem.

Interakce s tetracyklinem

Methoxyfluran

Při současném užívání tetracyklinu a methoxyfluranu byla hlášena fatální renální toxicita.

Antikoagulancia

Bylo zjištěno, že tetracyklin snižuje aktivitu protrombinu v plazmě. Proto je při zahájení podávání přípravku Pylera žádoucí častá monitorace antikoagulační terapie s příslušnou úpravou dávky antikoagulancia.

Penicilin

Jelikož bakteriostatické léčivé přípravky, jako např. tetracyklinová řada antibiotik, mohou mít vliv na baktericidní účinek penicilinu, současné podávání těchto léčivých přípravků se nedoporučuje.

Antacida, preparáty železa a mléčné výrobky

Absorpce tetracyklinu je zhoršena antacidy obsahujícími hliník, vápník nebo hořčík, přípravky obsahujícími železo, zinek nebo bikarbonátem sodným nebo mléčnými výrobky. Klinický význam snížené systémové expozice tetracyklinu není znám, jelikož relativní podíl systémové antimikrobiální aktivity vůči *Helicobacter pylori* oproti aktivitě lokální nebyl stanoven. Proto tyto přípravky nemají být podávány současně s přípravkem Pylera.

Retinoidy

Při současném podávání retinoidů a tetracyklinů byl hlášen zvýšený výskyt benigní intrakraniální hypertenze; současného používání je proto nutné se vyvarovat (viz bod 4.4). Je třeba zvážit přerušení terapie retinoidy po krátkou dobu léčby přípravkem Pylera.

Atovaquon

Tetracyklin může snižovat koncentrace atovaquonu v plazmě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Zkušenosti získané u člověka prokázaly, že tetracyklin-hydrochlorid (složka přípravku Pylera) podávaný během těhotenství má účinky na zuby a vývoj skeletu.

Přípravek Pylera je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Údaje o podávání přípravku Pylera těhotným ženám nejsou k dispozici.

Údaje o účincích kalium-citrátu bismutitého ze studií na zvířatech nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech ohledně účinků koloidního citronanu bismutitého (koloidní citronan bismutitý je podobný kalium-citrátu bismutitému, co se týče fyzikálně chemických, strukturálních, biologických (*in vitro*) a farmakokinetických vlastností) a metronidazolu nejsou dostatečné.

Fertilita

Studie metronidazolu a tetracyklin-hydrochloridu (složky přípravku Pylera) na zvířatech prokázaly zhoršení samčí fertility. Údaje o účincích kalium-citrátu bismutitého ze studií na zvířatech nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech ohledně účinků koloidního citronanu bismutitého (koloidní citronan bismutitý je podobný kalium-citrátu bismutitému, co se týče fyzikálně chemických, strukturálních, biologických (*in vitro*) a farmakokinetických vlastností) nejsou dostatečné.

Kojení

Metronidazol se vylučuje do lidského mateřského mléka v koncentracích podobných koncentracím zjištěným v plazmě.

Není známo, zda se kalium-citrát bismutitý nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Tetracyklin-hydrochlorid se vylučuje do lidského mateřského mléka a u kojených novorozenců/děti žen léčených tetracyklin-hydrochloridem byly prokázány účinky na zuby. Podávání přípravku Pylera je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě známých farmakodynamických vlastností látek, ze kterých se Pylera skládá, se neočekává vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně klinické studie, které by dokumentovaly nepřítomnost takových účinků, nebyly provedeny.

U pacientů léčených metronidazolem byly hlášeny konvulzivní záchvaty a závratě. Použití tetracyklinu bylo u dospělých spojeno s výskytem pseudotumoru cerebri (benigní intrakraniální hypertenze) jehož klinické projevy zahrnují přechodné rozmazané vidění (viz bod 4.8). Pacienty je třeba upozornit na možnost výskytu těchto nežádoucích účinků a poučit je, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, pokud se tyto příznaky vyskytnou.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Pylera v kombinaci s omeprazolem během kontrolovaných klinických studií byly konzistentní se známým bezpečnostním profilem kalium-citrátu bismutitého, metronidazolu a tetracyklin-hydrochloridu podávaných jako samostatné přípravky.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (velmi častými) během léčby přípravkem Pylera jsou v pořadí dle klesající frekvence: abnormální stolice, průjem, nauzea a dysgeuzie (včetně kovové chuti v ústech).

Závažné kožní nežádoucí reakce, jako je Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom, potenciálně fatální), byly hlášeny při použití přípravku Pylera a jednotlivých složek, metronidazolu a tetracyklinu. Vznik závažných kožních nežádoucích reakcí vyžaduje okamžité ukončení podávání přípravku Pylera.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Uvedené nežádoucí účinky pocházejí ze souhrnných údajů ze tří kontrolovaných klinických studií fáze III (540 pacientů, kterým byl podáván přípravek Pylera) a zkušeností po uvedení přípravku na trh (včetně spontánních hlášení, hlášení autorit a případů popsanych v literatuře).

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četnosti výskytu, za použití následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| Třída orgánových systémů Preferovaný termín | Velmi časté ($\geq 1/10$) | Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) | Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) | Není známo |
|---|---|---|--|---|
| Infekce a infestace | | Vaginální infekce | Kandidóza, orální kandidóza, vaginální kandidóza | |
| Poruchy imunitního systému | | | Přecitlivělost na lék | |
| Poruchy metabolismu a výživy | | Anorexie, snížená chuť k jídlu | | |
| Psychiatrické poruchy | | | Úzkost, deprese, insomnie | |
| Poruchy nervového systému | Dysgeuzie (včetně kovové chuti v ústech*) | Bolest hlavy, závrať, spavost | Hypestezie, parestezie, amnézie, tremor | |
| Poruchy oka | | | Rozmazané vidění | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | Vertigo | |
| Gastrointestinální poruchy | Průjem, nevolnost, abnormální stolice (včetně černé stolice*) | Zvracení, bolest břicha (včetně bolesti horní části břicha), dyspepsie, zácpa, sucho v ústech, flatulence | Otok jazyka, ulcerace v ústech, stomatitida, břišní distenze, říhání, změna barvy jazyka | |
| Poruchy jater a žlučových cest | | Zvýšení hodnot alaninaminotransferázy, zvýšení hodnot aspartátaminotransferázy | | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | Vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky, svědící vyrážky) | Kopřivka, pruritus | Puchýře, kožní exfoliace, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), syndrom |

| Třída orgánových systémů Preferovaný termín | Velmi časté (≥1/10) | Časté (≥1/100 až <1/10) | Méně časté (≥1/1000 až <1/100) | Není známo |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| | | | | DRESS (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky) |
| Poruchy ledvin a močových cest | | Pigmenturie | | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | Astenické stavy** | Bolest na hrudi, hrudní dyskomfort | |

* Termín nejnižší úrovně (*Lowest Level Term, LLT*); ** termín vysoké úrovně (*High-Level Term, HLT*) MedDRA verze 11.0

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Při užívání sloučenin bismutu se může vyskytnout černá stolice a změna barvy jazyka způsobené přeměnou na sulfid bismutitý v gastrointestinálním traktu; stomatitida je přičítána solím bismutu, byla však také hlášena při používání metronidazolu.

Podobně jako jiné antimikrobiální látky tetracyklin může vést ke vzniku superinfekcí. Kandidóza (orální a vaginální) je pravděpodobně způsobena tetracyklinem.

Závrať, dysgeuzii, bolest hlavy a pigmenturii (tmavé zbarvení moči) má nejpravděpodobněji za následek metronidazol.

Během klinických studií s přípravkem Pylera bylo pozorováno reverzibilní a přechodné zvýšení transamináz.

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u sloučenin bismutu a které nebyly hlášeny u přípravku Pylera. S užíváním vysokých dávek různých solí bismutu po delší dobu byla spojena encefalopatie.

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u metronidazolu.

Reverzibilní leuko-neutropenie v případech dlouhodobé léčby; vzácně reverzibilní trombocytopenie. S terapií metronidazolem byly spojovány konvulzivní záchvaty (obvykle při vysokých dávkách nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin).

U pacientů, kterým byl podáván metronidazol, obvykle po dlouhou dobu, byla hlášena periferní neuropatie. Vysazení metronidazolu nebo snížení dávky obvykle vede k úplnému odeznění nebo zlepšení neuropatie, ale u některých pacientů může neuropatie přetrvávat navzdory těmto opatřením.

Anafylaxe, dysurie, cystitida, inkontinence, pankreatitida a pseudomembranózní enterokolitida.

U metronidazolu byly hlášeny velmi vzácné případy encefalopatie, cholestatické hepatitidy a žloutenky.

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u tetracyklin-hydrochloridu a které nebyly hlášeny u přípravku Pylera.

Možnou komplikací při použití tetracyklinu je pseudomembranózní kolitida způsobená přerůstáním *Clostridium difficile*; podobně jako u jiných antibiotik se mohou vyskytnout jiné superinfekce.

V některých případech bylo hlášeno selhání jater u pacientů užívajících velké dávky tetracyklinu a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

U tetracyklinu byla hlášena renální dysfunkce, obzvláště exacerbace dysfunkce u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin. Tyto účinky souvisí s dávkou. Vzácně se vyskytly akutní selhání ledvin a intersticiální nefritida.

Během vývoje zubů může dojít k trvalému zbarvení zubů. Byla také hlášena hypoplazie skloviny.

U tetracyklinu byla hlášena ezofageální ulcerace, zvláště po požití tobolek nebo tablet bez dostatečného množství vody před spaním.

Při použití tetracyklinu byla hlášena hemolytická anémie, trombocytopenie, trombocytopenická purpura, neutropenie a eozinofilie, i když vzácně.

U dospělých užívajících tetracyklin byl hlášen pseudotumor cerebri (benigní intrakraniální hypertenze); u dětí léčených tetracyklinem bylo hlášeno vypouknutí fontanel.

Při používání tetracyklinu u pacientů s myasthenia gravis byla v některých případech hlášena zvýšená svalová slabost (myastenický syndrom).

Fotosenzitivita, která byla hlášena u většiny tetracyklinových antibiotik, se při užívání tetracyklinu vyskytuje velmi vzácně; její povaha se zdá být spíše fototoxická než fotoalergická. Parestezie může být časnou známkou hrozící fototoxicity.

Faryngitida, anafylaxe, exfoliativní dermatitida a pankreatitida.

d. Pediatrická populace

Přípravek Pylera je kontraindikován u pacientů ve věku do 12 let a nemá se používat u dětí ve věku od 12 do 18 let.

e. Jiné zvláštní populace

Starší pacienti

Zkušenosti u starších pacientů jsou omezené. Nebyla identifikována žádná zvláštní bezpečnostní rizika.

Porucha funkce jater

V klinických studiích s přípravkem Pylera bylo pozorováno přechodné mírné až středně závažné zvýšení hodnot jaterních enzymů. U pacientů s poruchou funkce jater je přípravek Pylera kontraindikován (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Přípravek Pylera je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3). Klinické studie nezjistily případy selhání ledvin způsobené přípravkem Pylera.

f. Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

V případě předávkování se pacienti mají obrátit na lékaře, toxikologické středisko nebo na pohotovost.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinace k eradikaci *Helicobacter pylori*,
ATC kód: A02BD08

Pylera je fixní trojkombinace ve formě tobolky obsahující kalium-citrát bismutitý, metronidazol a tetracyklin-hydrochlorid pro eradikaci *H. pylori* v kombinaci s omeprazolem (čtyřnásobná terapie).

Mechanismus účinku

Bismut

Přesný účinek bismutu v léčbě infekcí vyvolaných *H. pylori* není dosud znám. Pravděpodobně souvisí s přímou toxicitou pro funkci membrán, inhibicí syntézy proteinů a buněčné stěny, inhibicí aktivity enzymu ureázy, prevencí cytoadherence, syntézy ATP a nescifickou kompetitivní interferencí s transportem železa.

Metronidazol

Antimikrobiální mechanismus účinku metronidazolu je závislý na redukcí jeho nitroskupiny nitroreduktázou a jinými reduktázami na nitro anion-radikály. Tyto radikály poškozují DNA bakterií, což nakonec vede k buněčné smrti.

Tetracyklin

Tetracyklin se specificky váže na 30S podjednotku ribozomu a brání přístupu tRNA na mRNA-ribosomový komplex, a tím interferuje s proteosyntézou.

Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou

Bismut

Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou citronanu bismutitého nebyl stanoven.

Metronidazol

Účinnost závisí hlavně na poměru C_{max} (maximální sérové koncentrace) a MIC (minimální inhibiční koncentrace) patogenu a na poměru AUC (plochy pod křivkou) a MIC patogenu, v tomto pořadí.

Tetracyklin

Účinnost závisí hlavně na poměru AUC (plochy pod křivkou) a MIC patogenu.

Mechanismus (mechanismy) rezistence

Bismut

Bylo prokázáno, že rezistence k bismutu u gramnegativních bakterií je závislá na železu a jeho vychytávání. Rezistence vůči inhibičnímu účinku bismutu je nepřímo úměrná koncentraci železa a vysoce závislá na mechanismech transportu železa.

Metronidazol

Rezistence u *Helicobacter pylori* souvisí s mutacemi genu kódujícího NADPH nitroreduktázu. Tyto mutace brání redukcí nitroskupiny metronidazolu nitroreduktázou.

Tetracyklin

Tři hlavní mechanismy rezistence, které byly popsány, jsou:
snížená akumulace tetracyklinu v důsledku buď sníženého vstupu antibiotika nebo získání energeticky závislé efluxní cesty,
snížený přístup tetracyklinu k ribozomu následkem přítomnosti proteinů chránících ribozomy, a enzymatická inaktivace tetracyklinů.

Existuje úplná zkřížená rezistence mezi metronidazolem a jinými imidazoly a mezi tetracyklinem a jinými tetracykliny.

Hraniční hodnoty (breakpoints)

Bismut

Druhově specifické hraniční hodnoty pro bismut a *H. pylori* nebyly Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanoveny.

Metronidazol

Testování metronidazolu se provádí za použití standardní diluční metody. Pro metronidazol u citlivých a rezistentních mikroorganismů byly stanoveny následující minimální inhibiční koncentrace:

Hraniční hodnoty podle EUCAST:

| Druh | Citlivý | Rezistentní |
|----------------------------|------------|-------------|
| <i>Helicobacter pylori</i> | ≤ 4,0 mg/l | > 4,0 mg/l |

* především na základě sérové farmakokinetiky

Tetracyklin

Druhově specifické hraniční hodnoty pro tetracyklin a *H. pylori* nebyly výborem EUCAST stanoveny. Nicméně je pro tetracyklin a *H. pylori* používána hraniční hodnota rezistence 4 mg/l.

Prevalence získané rezistence

Prevalence rezistence u *Helicobacter pylori* se mění podle geografické polohy a v čase. Proto jsou žádoucí lokální informace o rezistenci, zejména za účelem zajistit adekvátní léčbu závažných infekcí. Pokud situace ohledně lokální rezistence zpochybňuje účinnost přípravku Pylera, je třeba poradit se o léčbě s odborníkem. Mikrobiologická diagnostika s průkazem mikroorganismu a jeho citlivosti na léčivé látky přípravku Pylera má být provedena zejména v případech závažné infekce nebo neúspěšné léčby.

V současné době se předpokládá, že míra rezistence *Helicobacter pylori* vůči tetracyklinu je méně než 5 %, zatímco míra rezistence vůči metronidazolu se pohybuje přibližně mezi 30 % a 50 %. Klinické údaje ukazují mírné snížení míry eradikace *H. pylori* po léčbě přípravkem Pylera u pacientů s kmeny rezistentními k metronidazolu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny dvě komparativní studie, jedna v Evropě (pivotní) a jedna v USA (podpůrná), srovnávající přípravek Pylera v kombinaci s léčbou omeprazolem po dobu 10 dnů se standardním léčebným režimem sestávajícím z omeprazolu, amoxicilinu a klaritromycinu (OAC) po dobu 7 a 10 dnů, v tomto pořadí. Obě studie byly randomizované, otevřené, non-inferioritní studie s paralelními skupinami a aktivním komparátorem a byli do nich zařazeni pacienti s prokázanou infekcí *H. pylori*. Výsledky jsou shrnuty v níže uvedené tabulce. V obou studiích bylo procento pacientů dodržujících léčbu (compliance) v obou léčebných skupinách vyšší než 95 %.

Za účelem vyhodnotit vliv rezistence na antibiotika byly odebrány biopsie pro kultivaci a byla testována rezistence bakteriálních kmenů na klaritromycin a metronidazol. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) definující citlivost byla ≤ 8 µg/ml pro metronidazol a ≤ 1 µg/ml pro klaritromycin. Výsledky naznačují, že přípravek Pylera je účinný bez ohledu na rezistenci bakteriálního kmene na metronidazol nebo klaritromycin.

V pivotní evropské studii byl též hodnocen vliv vředů na účinnost léčby. Účinnost přípravku Pylera u pacientů s peptickými vředy současnými nebo v anamnéze byla podobná účinnosti u pacientů bez nich.

| Míra eradikace v kontrolovaných studiích s tobolkami Pylera (ITT a PP) | | | | | | | | |
|--|--|--|--------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| | ITT/MITT | | | | PP | | | |
| | Pivotní studie pro EU | | Podpůrná studie | | Pivotní studie pro EU | | Podpůrná studie | |
| Léčba | Pylera + omeprazol | OAC | Pylera + omeprazol | OAC | Pylera + omeprazol | OAC | Pylera + omeprazol | OAC |
| Délka léčby | 10 dnů | 7 dnů | 10 dnů | 10 dnů | 10 dnů | 7 dnů | 10 dnů | 10 dnů |
| Počet hodnotitelných pacientů pro ITT/MITT/PP | 218 | 222 | 138 | 137 | 178 | 161 | 120 | 124 |
| Eradikace, n (%) | 174 (79,8 % ^a 92,6 % ^b) | 123 (55,4 % ^a 67,6 % ^b) | 121 (87,7 %) | 114 (83,2 %) | 166 (93,3 %) | 112 (69,6 %) | 111 (92,5 %) | 108 (87,1 %) |
| Míra eradikace u pacientů s peptickým vředem | 18/20 (90,0 %) | 18/29 (62,1 %) | ND | ND | 18/19 (94,7 %) | 15/18 (83,3 %) | ND | ND |
| Míra eradikace při neulcerózní dyspepsii | 155/196 (79,1 %) | 103/189 (54,5 %) | ND | ND | 147/158 (93,0 %) | 95/141 (67,4 %) | ND | ND |
| Míra eradikace u: | | | | | | | | |
| Bakterií rezistentních na metronidazol | 40/48 (83,3 %) | 31/54 (57,4 %) | 41/51 (80,4 %) | ND | 38/42 (90,5 %) | 28/41 (68,3 %) | 38/44 (86,4 %) | ND |
| Bakterií citlivých na metronidazol | 101/123 (82,1 %) | 70/120 (58,3 %) | 68/74 (91,9 %) | ND | 98/103 (95,1 %) | 64/90 (71,7 %) | 61/64 (95,3 %) | ND |
| Bakterií rezistentních na klaritromycin | 33/38 (86,8 %) | 2/29 (6,9 %) | ND | 3/14 (21,4 %) | 30/33 (90,9 %) | 2/25 (8,0 %) | ND | 3/13 (23,1 %) |
| Bakterií citlivých na klaritromycin | 108/133 (81,2 %) | 99/145 (68,3 %) | ND | 93/101 (92,1 %) | 106/112 (94,6 %) | 90/106 (84,9 %) | ND | 88/93 (94,6 %) |
| ITT = populace intent-to-treat. MITT = modifikovaná populace ITT. ND = nebylo stanoveno. ^a Chybějící hodnoty počítány jako bez eradikace. ^b Analýza pozorovaných případů. | | | | | | | | |

Údaje o bezpečnosti z těchto studií jsou zahrnuty ve shrnutých informacích v bodě 4.8.

Pediatrická populace

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti provést studie s přípravkem Pylera u všech podskupin pediatrické populace s odůvodněním, že konkrétní léčivý přípravek pravděpodobně není bezpečný (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kalium-citrát bismutitý (bismut)

Kalium-citrát bismutitý má relativně dlouhý eliminační poločas v plazmě a krvi, a proto je po 4 opakovaných dávkách přípravku Pylera podávaných současně s omeprazolem 20 mg dvakrát denně po dobu 10 dnů pozorována akumulace. Ustálených koncentrací bismutu v plazmě a krvi bylo obvykle dosaženo do 4. dne. Průměrné ustálené koncentrace bismutu v plazmě a krvi v 10. den byly

u všech subjektů nižší než 50 µg/l. U části subjektů však byly sporadicky zaznamenány koncentrace bismutu v plazmě a krvi nad 50 µg/l (koncentrace v plazmě u 12 a koncentrace v krvi u 8 z 28 subjektů), které byly u 2 subjektů vyšší než 100 µg/l (u 1 subjektu jak v krvi, tak v plazmě, a u 1 subjektu pouze v plazmě), i když zvýšení hladin bylo přechodné a v každém případě bylo pozorováno po dobu kratší než 1 hodina.

Při žádném odběru vzorků až do 10. dne podávání a v ustáleném stavu v 10. den nebyly zaznamenány výrazné rozdíly mezi koncentracemi bismutu v plazmě a v krvi, což prokazuje distribuci bismutu do kompartmentu krevních buněk. Zdánlivý terminální eliminační poločas ($T_{1/2el}$) bismutu v plazmě se pohyboval mezi 21 a 90 hodinami. Z důvodu možné asociace bismutu s krevními buňkami byla naproti tomu hodnota $T_{1/2el}$ bismutu v krvi vyšší (přibližně mezi 192 až 605 hodinami u jednotlivých subjektů).

Metronidazol

Po perorálním podání je metronidazol dobře absorbován a maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo po 1 až 2 hodinách po podání. Plazmatické koncentrace metronidazolu jsou úměrné podané dávce, s maximální plazmatickou koncentrací po perorálním podání 500 mg přibližně 12 µg/ml.

Metronidazol se v plazmě nachází převážně jako nezměněná látka, v menším množství je také přítomen 2-hydroxymethylový metabolit. Na plazmatické proteiny se váže méně než 20 % cirkulujícího metronidazolu. Metronidazol se také nachází v mozkomíšním moku, slinách a mateřském mléce, a to v koncentracích podobných koncentracím zjištěným v plazmě.

Průměrný eliminační poločas metronidazolu u zdravých dobrovolníků činí 8 hodin. Hlavní cestou eliminace metronidazolu a jeho metabolitů je moč (60 % až 80 % dávky), vylučování stolicí představuje 6 % až 15 % dávky. Metabolity, které se objevují v moči, jsou převážně produkty oxidace postranních řetězců [1-(β-hydroxyethyl) 2-hydroxymethyl-5-nitroimidazol a kyselina 2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl-octová] a glukuronidové konjugace; nezměněný metronidazol představuje přibližně 20 % celkového množství. Renální clearance metronidazolu je přibližně 10 ml/min/1,73m³.

Snížená renální funkce nemění farmakokinetiku metronidazolu po podání jedné dávky. U pacientů se sníženou funkcí jater je plazmatická clearance metronidazolu snížena.

Tetracyklin-hydrochlorid

Tetracyklin je absorbován (60 %–90 %) v žaludku a horní části tenkého střeva. Rozsah absorpce může být významně snížen v přítomnosti stravy, mléka nebo kationtů. V plazmě se tetracyklin váže na plazmatické proteiny v různém rozsahu. Je koncentrován játry ve žluči a vylučován močí a stolicí ve vysokých koncentracích v biologicky aktivní formě.

Tetracyklin je distribuován do většiny tělesných tkání a tekutin. Distribuuje se do žluče a do různé míry podléhá enterohepatální recirkulaci. Tetracyklin se obvykle lokalizuje do nádorů, nekrotických nebo ischemických tkání, jater a sleziny a tvoří komplexy tetracyklin-fosforečnan vápenatý v místech tvorby nové kosti nebo vývoje zubů. Tetracyklin snadno prostupuje placentou a ve vysokém množství se vylučuje do mateřského mléka.

Tobolky Pylera

Klinický význam systémových koncentrací léčivých látek pro antimikrobiální aktivitu přípravku Pylera vůči *Helicobacter pylori* ve srovnání s jejich lokálními koncentracemi nebyl stanoven. Byla provedena komparativní studie biologické dostupnosti metronidazolu (375 mg), tetracyklinu (375 mg) a kalium-citrátu bismutitého (420 mg, což odpovídá 120 mg oxidu bismutitého (Bi₂O₃)) podávaných jako přípravek Pylera nebo ve formě 3 samostatných tobolek podávaných současně u zdravých

mužských dobrovolníků. Farmakokinetické parametry jednotlivých léčivých látek při podávání ve formě samostatných tobolek a při podávání ve formě přípravku Pylera byly podobné.

Farmakokinetické parametry metronidazolu, tetracyklin-hydrochloridu a bismutu byly též stanoveny při podávání přípravku Pylera nalačno a po jídle. Potrava snižovala systémovou absorpci všech tří složek přípravku Pylera; hodnoty AUC pro metronidazol se snížily o 6 %, pro tetracyklin-hydrochlorid o 34 % a pro bismut o 60 %. Snižování absorpce všech tří složek přípravku Pylera v přítomnosti potravy se nepovažuje za klinicky významné. Je pravděpodobné, že zvýšená doba retence v žaludku je prospěšná, jelikož pravděpodobně prodlužuje expozici *H. pylori* bismutu, metronidazolu a tetracyklin-hydrochloridu. Přípravek Pylera se má podávat po jídle (po snídani, obědě a večeři) a před spaním (nejlépe s lehkým jídlem), v kombinaci s omeprazolem dvakrát denně (po snídani a po večeři) (viz bod 4.2).

Tobolky omeprazolu

Vliv omeprazolu na absorpci bismutu byl hodnocen u 34 zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván přípravek Pylera (čtyřikrát denně) s omeprazolem nebo bez něj (20 mg dvakrát denně) po dobu 6 dnů. Míra absorpce bismutu z přípravku Pylera byla v přítomnosti omeprazolu významně zvýšená ve srovnání bez podávání omeprazolu. C_{max} a AUC bez podávání omeprazolu činí 8,1 (84 % CV) a 48,5 (28 % CV), v tomto pořadí. V přítomnosti omeprazolu jsou naopak hodnoty C_{max} a AUC 25,5 (69 % CV) a 140,9 (42 % CV), v tomto pořadí. Neurotoxicita závislá na koncentraci je spojována s dlouhodobým užíváním bismutu a není pravděpodobné, že by se vyskytla při krátkodobém podávání nebo při ustálených koncentracích v krvi nižších než 50 ng/ml. U jednoho subjektu dosáhla maximální koncentrace bismutu (C_{max}) po opakovaném podávání přípravku Pylera s omeprazolem přechodně více než 50 ng/ml (73 ng/ml). U tohoto pacienta se příznaky neurotoxicity během studie neprojeví. Neexistují klinické důkazy, které by svědčily o tom, že krátkodobá expozice koncentracím C_{max} nad 50 ng/ml je spojena s neurotoxicitou.

Vliv poruchy funkce ledvin a jater na expozici přípravku Pylera nebyl hodnocen, i když expozice metronidazolu a tetracyklin-hydrochloridu studována byla (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 4.8).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné neklinické studie hodnotící účinky kombinovaného používání kalium-citrátu bismutitého, tetracyklin-hydrochloridu a metronidazolu.

Neklinické údaje, pokud jsou dostupné, o koloidním citronanu bismutitém (koloidní citronan bismutitý je podobný kalium-citrátu bismutitému, co se týče fyzikálně chemických, strukturálních, biologických (*in vitro* studie MIC) a farmakokinetických vlastností) získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Neklinické údaje, pokud jsou dostupné, o tetracyklin-hydrochloridu získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U potkaních samců byla narušena fertilita (účinky na spermatozoa a varlata). Výsledky studií na zvířatech ukazují, že tetracyklin prostupuje placentou, je nalézán ve fetálních tkáních a může mít toxické účinky na vyvíjející se plod (často v souvislosti s opožděným skeletálním vývojem). Známky embryotoxicity u zvířat byly také zaznamenány při podávání v časně březosti. Tetracyklin se vylučuje do mléka u kojících potkanů.

Neklinické údaje, pokud jsou dostupné, o metronidazolu získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Bylo prokázáno, že metronidazol je karcinogenní u myši a potkanů. Byla narušena fertilita

u myších a potkaních samců (účinky na spermatozoa a varlata). Metronidazol nebyl teratogenní u myší, potkanů nebo králíků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

Seznam pomocných látek

magnesium-stearát (E572)
mastek (E553b)
monohydrát laktosy

Obal tobolky:

oxid titaničitý (E171)
želatina

Potiskový inkoust:

červený oxid železitý (E172)
šelak
propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z HDPE s dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující smotek z umělého hedvábí a vysoušedlo (silikagel).

Velikost balení: 120 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Doporučuje se léčivé přípravky nevyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irsko
Telefon : +353 1 435 7700

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

09/248/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2.7.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

14.7.2016