

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pylera 140 mg +125 mg + 125 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg bizmutu potasu cytrynianu zasadowego (co odpowiada 40 mg bizmutu tlenku), 125 mg metronidazolu oraz 125 mg chlorowodoru tetracykliny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka twarda zawiera 61 mg laktozy jednowodnej i 32 mg potasu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (Kapsułka)

Podłużna, biała nieprzezroczysta kapsułka, z logo Aptalis Pharma nadrukowanym na korpusie kapsułki oraz nadrukiem „BMT” w kolorze czerwonym na wieczku kapsułki. Kapsułka zawiera biały proszek i dodatkowo małą nieprzezroczystą kapsułkę zawierającą żółty proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Pylera wskazany jest do eradykacji *Helicobacter pylori* w skojarzeniu z omeprazolem i w zapobieganiu nawrotowi wrzodów żołądka u pacjentów z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przeżytym zakażeniem *H. pylori*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pojedyncza dawka produktu Pylera obejmuje 3 identyczne kapsułki twarde. Każdą dawkę należy przyjmować 4 razy na dobę, 3 kapsułki po śniadaniu, 3 kapsułki po obiedzie, 3 kapsułki po kolacji oraz 3 kapsułki przed snem (najlepiej po przekąsce) w celu przyjęcia w sumie 12 kapsułek na dobę przez 10 dni. Inhibitor pompy protonowej (np. jedną tabletkę (kapsułkę) omeprazolu 20 mg) należy przyjmować dwa razy na dobę, jednocześnie z dawkami produktu Pylera po porannym i wieczornym posiłku, przez 10 dni terapii.

Tabela 1 Dobowy schemat dawkowania produktu Pylera

Pora przyjęcia dawki	Liczba kapsułek produktu Pylera	Liczba kapsułek/tabletek inhibitora pompy protonowej omeprazolu
Po śniadaniu	3	1
Po obiedzie	3	0
Po kolacji	3	1
Przed snem (najlepiej po przekąsce)	3	0

Pominięte dawki można uzupełnić poprzez wydłużenie czasu terapii ponad planowane 10 dni, aż do zużycia całego produktu leczniczego. Nie należy przyjmować dwóch dawek jednocześnie. Jeżeli pominięto więcej niż 4 kolejne dawki, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Produkt Pylera jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Pylera u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

Osoby w podeszłym wieku

Doświadczenie dotyczące stosowania leku u osób w podeszłym wieku jest ograniczone. Przepisując lek Pylera należy uwzględnić zwiększoną częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek i serca u tej grupy pacjentów, jak również obecność chorób współistniejących oraz jednoczesne stosowanie różnych produktów leczniczych.

Dzieci i młodzież

Produkt Pylera jest przeciwwskazany u dzieci poniżej 12 lat (patrz punkt 4.3); nie zaleca się również jego stosowania u dzieci w wieku od 12 do 18 lat.

Sposób podania

Podanie doustne. Nie należy otwierać kapsułek, lecz połykać je w całości. Produkt Pylera i omeprazol, szczególnie przed snem, należy przyjmować po posiłku, w pozycji siedzącej, popijając pełną szklanką wody (250 ml), w celu zmniejszenia ryzyka owrzodzenia przełyku przez chlorowoderek tetracykliny (patrz punkt 4.8). Pacjenci nie powinni się kłaść bezpośrednio po przyjęciu produktu Pylera i omeprazolu.

4.3 Przeciwwskazania

- Ciąża i karmienie piersią;
- Dzieci i młodzież (do 12 lat);
- Niewydolność nerek lub wątroby;
- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne pochodne nitroimidazolowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rzadko zgłaszano przypadki encefalopatii związanej z długotrwałym stosowaniem zbyt dużych dawek różnych produktów zawierających bizmut. Objawy te ustępowały po odstawieniu leku. Zgłaszano także bardzo rzadkie przypadki encefalopatii w związku ze stosowaniem metronidazolu (patrz punkt 4.8.c). Otrzymano doniesienia o przypadkach encefalopatii w związku ze stosowaniem produktu Pylera po jego dopuszczeniu do obrotu (patrz punkt 4.8).

U pacjentów otrzymujących metronidazol, zazwyczaj przez długi czas, zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej. Zgłaszano także przypadki neuropatii obwodowej w związku ze stosowaniem produktu Pylera. W razie wystąpienia nietypowych objawów neurologicznych wymagane jest natychmiastowe odstawienie produktu Pylera. Produkt Pylera należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia tetracykliną, głównie ze względu na nadmierny wzrost *Candida albicans*, może wystąpić kandydoza jamy ustnej, zapalenie sromu i pochwy oraz świąd odbytu, wymagające dodatkowego leczenia lekiem przeciwgrzybiczym. Terapii może towarzyszyć wzrost opornych pałeczek jelitowych, takich jak *Pseudomonas spp.* i *Proteus spp.*, powodując biegunkę. Podczas stosowania tetracykliny zgłaszano nieliczne przypadki poważniejszych chorób - zapalenia jelit spowodowanego nadkażeniem opornymi gronkowcami oraz rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego wywołanego przez *Clostridium difficile*. Jeżeli dojdzie do nadkażenia, produkt Pylera należy odstawić i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

U niektórych osób przyjmujących tetracykliny obserwowano nadwrażliwość na światło objawiającą się nadmiernym poparzeniem słonecznym. Pacjenci, którzy mogą być narażeni na bezpośrednie światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe, powinni być pouczeni o możliwości wystąpienia takiej reakcji z tetracyklinami. Należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia pierwszego objawu rumienia skóry.

W celu zmniejszenia ryzyka podrażnienia i owrzodzenia przełyku zaleca się podanie odpowiedniej ilości płynów, szczególnie z dawką chlorowodoru tetracykliny podawaną przed snem (patrz punkt 4.8).

Metronidazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami składu krwi, również w wywiadzie. W rzadkich przypadkach podczas długotrwałego stosowania metronidazolu obserwowano łagodną leukopenię (patrz punkt 4.8).

W trakcie leczenia produktem Pylera, może być konieczne zmniejszenie dawek stosowanych doustnie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (metronidazol może wydłużać czas protrombinowy). Należy kontrolować czas protrombinowy. Nie stwierdzono interakcji z heparyną (patrz punkt 4.5). Omeprazol może opóźniać warfaryny. Konieczne może być zmniejszenie dawki warfaryny.

Podczas leczenia produktem Pylera, a także przez 24 godziny po zakończeniu leczenia nie należy pić napojów alkoholowych (patrz punkt 4.5).

Stosowanie tetracykliny wiązało się z występowaniem zespołu guza rzekomego mózgu (łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe) u dorosłych pacjentów. Zwykle objawy kliniczne obejmują ból głowy oraz niewyraźne widzenie. Zaburzenia te oraz towarzyszące objawy zwykle ustępują wkrótce po zakończeniu leczenia tetracykliną, jednak istnieje prawdopodobieństwo powtarzających się nawrotów (w celu uzyskania informacji dotyczącej interakcji w retinoidami patrz punkty 4.5 i 4.8).

Podczas stosowania tetracykliny zgłaszano rzadkie przypadki zespołu miastenniczego. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów z miastenią, u których występuje ryzyko nasilenia stanu chorobowego (patrz sekcja 4.8).

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek prowadzącej do śmierci wskutek jednoczesnego stosowania tetracykliny i metoksyfluranu. Dlatego też, należy unikać stosowania metoksyfluranu u pacjentów przyjmujących produkt Pylera.

Produkt zawiera 96 mg potasu w jednej dawce (3 kapsułki, z których każda zawiera 32 mg potasu), co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

Produkt zawiera również laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Bizmut absorbuje promieniowanie rentgenowskie i może wpływać na badania diagnostyczne przewodu pokarmowego z zastosowaniem technik rentgenowskich.

Bizmut może powodować tymczasowe i niegroźne ściemnienie stolca. Jednak nie ma to wpływu na standardowe badania na obecność krwi utajonej w kale.

Metronidazol może wpływać na niektóre wartości oznaczane w składzie chemicznym krwi, takie jak aminotransferaza asparaginowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT), dehydrogenaza mleczanowa, triglicerydy i heksokinaza glukozy. Obserwowane mogą być wartości równe zero. Wszystkie oznaczenia w przypadku których zgłaszano wpływ na wartości związane są z enzymatycznym sprzężeniem oznaczanego czynnika z układem utleniania-redukcji amidu kwasu nikotynowego (NAD). Wpływ jest wynikiem podobieństwa pików absorpcji NADH (340 nm) i metronidazolu (322 nm) przy wartości pH 7.

Donoszono o przypadkach ciężkiej hepatotoksyczności / ostrej niewydolności wątroby, w tym przypadkach śmiertelnych o bardzo nagłym przebiegu u pacjentów z Zespołem Cockayne'a otrzymujących produkty zawierające metronidazol o działaniu ogólnoustrojowym. W tej grupie pacjentów, metronidazol może być stosowany jedynie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka i tylko wówczas, gdy nie jest dostępne leczenie alternatywne. W takim przypadku próby czynnościowe wątroby muszą być wykonywane bezpośrednio przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia, aż do momentu utrzymania się wartości wskaźników w granicach normy, lub aż do osiągnięcia wartości wyjściowych. Jeśli w trakcie leczenia próby czynnościowe wątroby dają wyniki o istotnie zwiększonych wartościach, lek należy odstawić.

Pacjenci z Zespołem Cockayne'a powinni być poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia jakichkolwiek objawów potencjalnego uszkodzenia wątroby do lekarza i przerwać przyjmowanie metronidazolu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono właściwych badań interakcji produktu Pylera z innymi lekami. W związku z tym poniżej przedstawiono interakcje poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład produktu Pylera, jakie zostały wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego każdej z substancji oraz zgłaszane w literaturze.

Przed leczeniem należy sprawdzić czy konieczne jest podawanie jednocześnie innych produktów leczniczych u pacjentów przyjmujących produkt Pylera. Pomimo, że nie wykazano, żadnej specyficznej interakcji dla takiego połączenia, pacjenci przyjmujący jednocześnie dużą liczbę produktów leczniczych są zazwyczaj w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia działania niepożądanego i dlatego należy zachować u nich ostrożność.

Interakcje z bizmutem

Ranitydyna zwiększa wchłanianie bizmutu.

Omeprazol zwiększa absorpcję bizmutu. Dlatego zaleca się przyjmowanie produktu Pylera i omeprazolu po posiłkach w celu zmniejszenia wchłaniania bizmutu.

Interakcje z metronidazolem

Lit

Na podstawie kilku przypadków można stwierdzić, że metronidazol może nasilać objawy toksyczności litu u pacjentów otrzymujących duże dawki litu. U takich pacjentów zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia litu.

Alkohol/disulfiram

Istnieje wiele doniesień potwierdzających, że metronidazol wchodzi w podobną do disulfiramu reakcję z alkoholem (skurcze brzucha, nudności, wymioty, ból głowy, uderzenia gorąca). U pacjentów uzależnionych od alkoholu, którzy stosowali metronidazol oraz disulfiram w ciągu 2 tygodni poprzedzających stosowanie metronidazolu, zgłaszano występowanie reakcji psychotycznych.

Leki przeciwzakrzepowe

Istnieją doniesienia, że metronidazol nasilał działanie przeciwzakrzepowe warfaryny i innych doustnych leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny, powodując wydłużenie czasu protrombinowego. Dlatego też, podczas stosowania produktu Pylera konieczne jest kontrolowanie i odpowiednie dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.

Fenytoina, fenobarbital

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych, które indukują mikrosomalne enzymy wątroby, takich jak fenytoina lub fenobarbital, może przyspieszać wydalanie metronidazolu obniżając jego stężenie w osoczu. Zgłaszano również przypadki zaburzonego klirensu fenytoiny w takich sytuacjach. Ponieważ nie ustalono jaki jest relatywny wkład ogólnoustrojowego i miejscowego działania

przeciwbakteryjnego w eradykacji *Helicobacter pylori*, znaczenie kliniczne zmniejszonej ekspozycji układowej na metronidazol nie zostało ustalone.

5-Fluorouracyl

Metronidazol zmniejsza klirens 5-fluorouracylu co może skutkować zwiększeniem toksyczności 5-fluorouracylu.

Cyklosporyna

U pacjentów otrzymujących cyklosporynę występuje ryzyko wzrostu stężenia osoczkowego cyklosporyny. Jeżeli leczenie skojarzone jest niezbędne należy ściśle kontrolować stężenia cyklosporyny i kreatyniny w osoczu.

Busulfan

Metronidazol może powodować wzrost stężenia busulfanu w osoczu prowadzący do ciężkiej toksyczności busulfanu.

Interakcje z tetracykliną

Metoksyfluran

Zgłaszano przypadki niewydolności nerek prowadzącej do śmierci wskutek jednoczesnego stosowania tetracykliny i metoksyfluranu.

Leki przeciwzakrzepowe

Wykazano, że tetracyklina zmniejsza aktywność protrombiny w surowicy. Dlatego też, rozpoczynając leczenie produktem Pylera należy często kontrolować przebieg leczenia przeciwzakrzepowego dostosowując odpowiednio dawkę leku przeciwzakrzepowego.

Penicylina

Ponieważ produkty bakteriostatyczne, takie jak klasa antybiotyków - tetracykliny, może wpływać na bakteriobójcze działanie penicyliny, nie zaleca się jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

Leki zobojętniające, preparaty żelaza oraz produkty mleczne

Wchłanianie tetracykliny jest spowalniane przez leki zobojętniające zawierające glin, wapń lub magnez, preparaty zawierające żelazo, cynk lub wodorowęglan sodu, a także produkty mleczne. Ponieważ nie ustalono, jaki jest relatywny wkład ogólnoustrojowego i miejscowego działania przeciwbakteryjnego w eradykacji *Helicobacter pylori*, znaczenie kliniczne zmniejszonej ekspozycji układowej na metronidazol nie jest znane. Dlatego te produkty nie powinny być stosowane jednocześnie z produktem Pylera.

Retinoidy

Zgłaszano zwiększone występowanie łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, podczas jednoczesnego podawania tetracyklin i retinoidów, dlatego należy unikać takiego podawania (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć przerwanie leczenia retinoidami na krótki okres leczenia produktem Pylera.

Atowakwon

Tetracykliny mogą zmniejszać stężenia atowakwonu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Na podstawie doświadczenia stosowania u ludzi wiadomo, że chlorowoderek tetracykliny (wchodzący w skład produktu Pylera) stosowany w czasie ciąży wpływa na rozwój zębów i kości.

Produkt Pylera jest przeciwwskazany w ciąży (patrz punkt 4.3).

Brak danych dotyczących stosowania produktu Pylera u kobiet w ciąży.

Brak badań na zwierzętach dotyczących wpływu bizmutu potasu cytrynianu zasadowy. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu koloidalnego cytrynianu bizmutu (koloidalny cytrynian bizmutu jest podobny do bizmutu potasu cytrynianu zasadowego pod względem właściwości fizykochemicznych, strukturalnych, biologicznych (*in vitro*) i farmakokinetycznych) na reprodukcję są niewystarczające.

Płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem metronidazolu i chlorowodoru tetracykliny (składniki produktu Pylera) potwierdziły zaburzenia płodności u samców. Brak badań na zwierzętach dotyczących wpływu bizmutu potasu cytrynianu zasadowego. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu koloidalnego cytrynianu bizmutu (koloidalny cytrynian bizmutu jest podobny do bizmutu potasu cytrynianu zasadowego pod względem właściwości fizykochemicznych, strukturalnych, biologicznych (*in vitro*) i farmakokinetycznych) na reprodukcję są niewystarczające. (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Metronidazol przenika do mleka matki w stężeniu zbliżonym do stężenia osocznego. Nie wiadomo, czy bizmutu potasu cytrynian zasadowy lub jego metabolity przenikają do mleka matki.

Chlorowodorek tetracykliny przenika do mleka matki. Wykazano jego oddziaływanie na zęby karmionych piersią noworodków (dzieci) matek, które były leczone chlorowodorkiem tetracykliny. Produkt Pylera jest przeciwwskazany w okresie laktacji (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W oparciu o właściwości farmakodynamiczne substancji wchodzących w skład produktu Pylera, wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie jest spodziewany. Jakkolwiek badania kliniczne dokumentujące brak takiego wpływu nie zostały przeprowadzone.

U pacjentów leczonych metronidazolem występowały napady drgawek i zawroty głowy. Stosowanie tetracykliny wiązało się z występowaniem zespołu guza rzekomego mózgu (łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe) u dorosłych pacjentów, którego objawy kliniczne obejmują ból głowy oraz niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy uprzedzić o możliwości wystąpienia wymienionych działań niepożądanych i doradzić, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu, jeżeli objawy te wystąpią.

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działanie niepożądane obserwowane w trakcie kontrolowanych badań klinicznych produktu Pylera w skojarzeniu z omeprazolem były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa cytrynianu potasowo-bizmutowego, metronidazolu i chlorowodoru tetracykliny stosowanymi oddzielnie.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (bardzo często) podczas stosowania produktu Pylera były (w kolejności malejącej częstości): nietypowy stolec, biegunka, nudności i zaburzenia smaku (w tym metaliczny smak w ustach).

Po zastosowaniu produktu Pylera oraz jego indywidualnych składników: metronidazolu i tetracykliny zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane, np. zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczną

rozplywną martwicę naskórka (zespół Lyella, mogący prowadzić do śmierci). W przypadku wystąpienia ciężkich skórnych działań niepożądanych należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Pylera.

Zgłaszano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego (zapalenie jelita grubego spowodowane przez *Clostridium difficile*) i neuropatii obwodowej w związku ze stosowaniem produktu Pylera (patrz punkt 4.4).

b) Tabelaaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono na podstawie zebranych danych z trzech kontrolowanych badań klinicznych III fazy (540 pacjentów poddanych działaniu leku Pylera) oraz doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu (w tym zgłoszenia spontaniczne, pochodzące od władz rejestracyjnych oraz zgłoszenia literaturowe).

Działania niepożądane pogrupowane zostały według częstości występowania, z zastosowaniem następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione od najcięższych do najmniej ciężkich.

Klasyfikacja układów i narządów Termin preferowany (PT, ang, Preferred Term)	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie pochwy	Kandydoza, kandydoza jamy ustnej, kandydoza pochwy	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia, zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia psychiczne			Niepokój, depresja, bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku (w tym metaliczny smak w ustach*)	Ból głowy, zawroty głowy, senność	Zaburzenia czucia, parestezje, utrata pamięci, drżenie	Neuropatia obwodowa, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy	
Zaburzenia żołądka	Biegunka,	Wymioty, ból	Obrzęk języka,	

Klasyfikacja układów i narządów Termin preferowany (PT, ang, Preferred Term)	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 to <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 to <1/100)	Nieznana
i jelit	nudności, nietypowy stolec (w tym czarny stolec*)	brzucha (w tym nadbrzusza), niestrawność, zaparcia, suchość w jamie ustnej, wzdęcia	owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, wzdęcie brzucha, odbijanie, przebarwienie języka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej, wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka (w tym wysypka grudkowo-plamista, wysypka swędząca)	Pokrzywka, świąd	Pęcherze, łuszczenie się skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka (zespół Lyella), zespół DRESS (reakcja na leki z eozynofilią i objawami układowymi)
Zaburzenia dróg moczowych		Przebarwienie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Stany asteniczne**	Ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	

* Terminologia najniższego poziomu (ang. Lowest Level Term (LLT)); ** Terminologia wyższego poziomu (ang. High-Level Term (HLT))
Słownik MedDRA wersja 11.0

c) Opis wybranych działań niepożądanych

Związki bizmutu mogą powodować czarne stolce i przebarwienia języka wskutek przemiany w siarczki bizmutu w układzie pokarmowym. Zapalenie jamy ustnej przypisuje się działaniu solom bizmutu, jednak przypadki takie zgłaszano również w trakcie stosowania metronidazolu.

Podobnie jak inne leki przeciwbakteryjne tetracyklina może prowadzić do nadkażeń bakteryjnych. Kandydoza (jamy ustnej i pochwy) prawdopodobnie związana jest ze stosowaniem tetracykliny.

Zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból głowy oraz przebarwienie moczu (ciemne zabarwienie moczu) najprawdopodobniej związane są ze stosowaniem metronidazolu.

W trakcie badań produktu Pylera obserwowano odwracalne i przejściowe zwiększenie stężenia aminotransferaz.

Inne istotne działania niepożądane wymienione w drukach informacyjnych dla poszczególnych składników produktu PYLERA

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania związków bizmutu

- Stosowanie wysokich dawek różnych soli bizmutu przez długi czas wiązało się z występowaniem encefalopatii.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania metronidazolu.

- Odwracalna leuko- i neutropenia w przypadku długotrwałego leczenia; rzadko odwracalna trombocytopenia.
- Leczenie metronidazolem (zwykle w dużych dawkach lub u pacjentów z niewydolnością nerek) wiązało się z występowaniem napadów drgawkowych.
- U pacjentów otrzymujących metronidazol (zwykle długoterminowo) obserwowano przypadki neuropatii obwodowej. Odstawienie metronidazolu lub obniżenie dawki metronidazolu zazwyczaj powodowało całkowite ustąpienie lub złagodzenie objawów neuropatii, jednak u niektórych pacjentów może się ona utrzymywać pomimo zastosowania tych środków.
- Anafilaksja, bezmocz, zapalenie pęcherza moczowego, nietrzymanie moczu, zapalenie trzustki oraz rzekomobłoniaste zapalenie jelita.
- Dla metronidazolu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki encefalopatii, cholestatycznego zapalenia wątroby oraz żółtaczki.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania chlorowodoru tetracykliny

- Potencjalnym powikłaniem stosowania tetracykliny jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego spowodowane nadmiernym wzrostem *Clostridium difficile*; podobnie jak w przypadku innych antybiotyków mogą wystąpić również inne nadkażenia.
- W niektórych przypadkach obserwowano niewydolność wątroby u pacjentów otrzymujących duże dawki tetracykliny, jak również u pacjentów z niewydolnością nerek.
- Zgłaszano przypadki zaburzeń czynności nerek podczas stosowania tetracykliny, a szczególnie nasilenia tych dolegliwości u pacjentów z wcześniej istniejącą niewydolnością nerek. Te działania niepożądane zależą od wielkości dawki. Rzadko występowała ostra niewydolność nerek oraz śródmiąższowe zapalenie nerek.
- W okresie rozwoju zębów może dojść do trwałego przebarwienia zębów. Zgłaszano również przypadki hipoplazji szkliwa.
- Podczas stosowania tetracykliny zgłaszano przypadki owrzodzenia przełyku, szczególnie po zażyciu kapsułek lub tabletek przed snem bez wystarczającej ilości wody.
- Podczas stosowania tetracykliny rzadko zgłaszano przypadki anemii hemolitycznej, trombocytopenii, plamicy małopłytkowej, neutropenii oraz eozynofilii.
- U dorosłych pacjentów stosujących tetracyklinę zgłaszano przypadki guza rzekomego mózgu (łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe). U dzieci leczonych tetracykliną zgłaszano przypadki wypukłego ciemiączka.
- Sporadycznie u pacjentów z miastenią leczonych tetracykliną zgłaszano przypadki nasilonego osłabienia mięśniowego (syndrom miasteniczny).
- Nadwrażliwość na światło, której występowanie zgłaszano podczas stosowania większości antybiotyków tetracyklinowych, występuje bardzo rzadko podczas stosowania tetracykliny. Wydaje się, że tetracyklina częściej wywołuje reakcje fototoksyczne niż uczuleniowe na światło. Wczesnym objawem rozwijającej się reakcji fototoksycznej mogą być parestezje.
- Zapalenie gardła, anafilaksja, złuszczone zapalenie skóry oraz zapalenie trzustki.

d) Dzieci i młodzież

Produkt Pylera jest przeciwwskazany u pacjentów poniżej 12 lat oraz nie należy go stosować u dzieci w wieku 12-18 lat.

e) Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Istnieje ograniczone doświadczenie w tej grupie osób. Nie zidentyfikowano żadnych specjalnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

Niewydolność wątroby

W badaniach klinicznych produktu Pylera obserwowano przejściowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Produkt Pylera jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Produkt Pylera jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3). W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków niewydolności nerek związanych ze stosowaniem produktu Pylera.

f) Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone stosowane w eradykacji *Helicobacter pylori*, kod ATC: A02BD08.

Pylera to kapsułki zawierające połączenie trzech substancji czynnych: cytrynianu potasowo-bizmutowego, metronidazolu oraz chlorowodoru tetracykliny, stosowane do eradykacji *H. pylori* w skojarzeniu z omeprazolem (terapia czterolekowa).

Mechanizm działania

Bizmut

Dokładne działanie bizmutu w leczeniu zakażeń *H. pylori* jest w dalszym ciągu nieznane. Najprawdopodobniej jest ono związane z bezpośrednią toksycznością na czynność błony komórkowej, hamowaniem syntezy białka i ściany komórkowej, hamowaniem aktywności enzymu ureazy, zapobieganiu przylegania do komórki (cytoadherencja), syntezy ATP oraz niespecyficznym, kompetytywnym oddziaływaniu na transport żelaza.

Metronidazol

Przeciwdrobnoustrojowy mechanizm działania metronidazolu zależy od redukcji jego grupy nitro- przez nitroreduktazę oraz inne reduktazy do rodników anionu azotu. Rodniki te niszczą DNA bakterii, powodując w ostateczności śmierć komórki.

Tetracyklina

Tetracyklina wiąże się specyficznie z podjednostką 30S rybosomu i zapobiega dostępowi tRNA do mRNA układu rybosomalnego zaburzając syntezę białka.

Związek pomiędzy farmakokinetyką (PK) i farmakodynamiką (PD)

Bizmut

Związek PK/PD nie został ustalony.

Metronidazol

Skuteczność zależy głównie od stosunku wartości C_{max} (maksymalne stężenie w surowicy): MIC (minimalne stężenie hamujące, ang. Minimum Inhibitory Concentration) patogenu oraz odpowiednio stosunku wartości AUC (powierzchnia pod krzywą): MIC patogenu.

Tetracyklina

Skuteczność zależy głównie od stosunku wartości AUC (pole pod krzywą) : MIC patogenu.

Mechanizm(y) oporności

Bizmut

Wykazano, że oporność bakterii Gram-ujemnych na bizmut zależy od żelaza i jego wychwytu. Oporność na hamujące działanie bizmutu jest odwracalnie zależna od stężenia żelaza oraz bardzo zależna od mechanizmów transportu żelaza.

Metronidazol

Oporność *Helicobacter pylori* związana jest z mutacjami genu kodującego nitroreduktazę NADPH. Mutacje te zapobiegają redukcji przez nitroreduktazy grupy azotowej metronidazolu.

Tetracyklina

Trzema opisanymi głównymi mechanizmami oporności są:

- Zmniejszone gromadzenie tetracykliny w rezultacie zmniejszonego dopływu antybiotyku (ang. influx) do komórek lub nabycie zależnego od energii szlaku wydalania (ang. efflux)
- Zmniejszony dostęp tetracykliny do rybosomu ze względu na obecność białek ochraniających rybosom, oraz
- Enzymatyczna inaktywacja tetracyklin.

Występuje pełna oporność krzyżowa pomiędzy metronidazolem i innymi imidazolami oraz pomiędzy tetracykliną i innymi tetracyklinami.

Punkty odcięcia

Bizmut

Związane z gatunkami punkty odcięcia dla bizmutu i *H. pylori* nie zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Metronidazol

Badanie metronidazolu prowadzone jest przy użyciu zwykłych serii rozcieńczeń. Oznaczono następujące minimalne stężenia hamujące metronidazolu dla wrażliwych i opornych mikroorganizmów:

Punkty odcięcia EUCAST:

Gatunki	Wrażliwe	Oporne
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 4,0 mg/l	> 4,0 mg/l

* głównie w oparciu o farmakokinetykę w surowicy

Tetracyklina

Związane z gatunkami punkty odcięcia dla tetracykliny i *H. pylori* nie zostały ustanowione przez EUCAST. Jednakże stosowano punkt odcięcia oporności dla tetracykliny i *H. pylori* wynoszący 4 mg/ml.

Rozpowszechnienie nabytej tolerancji

Rozpowszechnienie tolerancji u *Helicobacter pylori* jest zróżnicowane geograficznie oraz czasowo. Dlatego dane dotyczące miejscowej oporności są pożądane, szczególnie w celu zapewnienia właściwego leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli w związku z sytuacją dotyczącą miejscowej oporności skuteczność produktu Pylera jest poddawana w wątpliwość, należy zwrócić się o opinię do miejscowego specjalisty. Szczególnie w przypadkach ostrych zakażeń lub niepowodzenia leczenia, należy dokonać diagnozy mikrobiologicznej z potwierdzeniem mikroorganizmów oraz ich oporności na substancje czynne produktu Pylera.

Obecnie, uważa się, że wskaźnik oporności *Helicobacter pylori* na tetracyklinę jest mniejszy niż 5%, podczas, gdy wskaźnik oporności na metronidazol mieści się w granicach około 30% i 50 %. Dane klinicznie wskazują niewielkie zmniejszenie wskaźnika eradykacji *H. pylori* u pacjentów ze szczepami opornymi na metronidazol po leczeniu produktem Pylera.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Przeprowadzono dwa badania porównawcze, jedno w Europie (wiodące) i jedno w USA (pomocnicze), porównujące odpowiednio leczenie produktem Pylera w skojarzeniu z omeprazolem przez 10 dni ze standardowym schematem leczenia omeprazol, amoksycylina i klarytromycyna (OAC) przez 7 i 10 dni. Oba badania były randomizowane, z grupami równoległymi, otwarte, aktywnie kontrolowane, typu non-inferiority z włączonymi pacjentami z potwierdzonym zakażeniem *H. pylori*. Wyniki podsumowane są w tabeli poniżej. W obydwu grupach zgodność była większa niż 95%.

Aby ocenić wpływ oporności na antybiotyki, wykonano biopsję przeznaczone do hodowli i badano oporność szczepów bakteryjnych na klarytromycynę i metronidazol. Minimalne stężenie hamujące (ang. Minimal Inhibitory Concentration - MIC) określające wrażliwość wynosiło ≤ 8 µg/ml dla metronidazolu oraz <1 µg/ml dla klarytromycyny. Wyniki te wskazują, że produkt Pylera jest skuteczny niezależnie od oporności szczepów bakteryjnych na metronidazol lub klarytromycynę (patrz tabela poniżej).

Wpływ wrzodów na skuteczność leczenia był również oceniany w wiodącym badaniu europejskim. Skuteczność produktu Pylera była podobna u pacjentów z wrzodami żołądka obecnie lub w przeszłości i tych bez wrzodów.

Stopień eradykacji w badaniach kontrolowanych z zastosowaniem produktu Pylera w kapsułkach (ITT & PP)								
	ITT/MITT				PP			
	Badanie wiodące dla EU		Badanie pomocnicze		Badanie wiodące dla EU		Badanie pomocnicze	
Leczenie	Pylera + Omeprazol	OAC	Pylera + Omeprazol	OAC	Pylera + Omeprazol	OAC	Pylera + Omeprazol	OAC
Czas leczenia	10 dni	7 dni	10 dni	10 dni	10 dni	7 dni	10 dni	10 dni
Ilość ocenionych dla ITT/MITT/PP	218	222	138	137	178	161	120	124
Eradykacja, 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%)
Stopnie eradykacji u pacjentów z wrzodami żołądka	18/20 (90,0%)	18/29 (62,1%)	ND	ND	18/19 (94,7%)	15/18 (83,3%)	ND	ND
Stopnie eradykacji u pacjentów bez wrzodów żołądka	155/196 (79,1%)	103/189 (54,5%)	ND	ND	147/158 (93,0%)	95/141 (67,4%)	ND	ND
Stopnie eradykacji dla:								
opornych 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
wrażliwych 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
opornych na klarytromycynę	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%)
wrażliwych na klarytromycynę	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 = wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia, <i>ang. Intent to treat</i> . MITT = zmodyfikowana grupa pacjentów zakwalifikowanych do leczenia, <i>ang. Modified intent to treat</i> . ND = nie oznaczono <i>ang. Not determined</i> . PP = z protokołem badania <i>ang. Per Protocol</i>								
^a Brakujące wartości przypisane do nie eradykowanych. ^b Analiza obserwowanych przypadków.								

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z tych badań przedstawione zostały w punkcie 4.8.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odstąpiła od wymogu przeprowadzenia badań produktu Pylera wśród populacji dziecięcej ze względu na to, iż jest prawdopodobne, że ten produkt leczniczy nie jest bezpieczny dla dzieci (informacje dotyczące stosowania leku u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bizmutu potasu cytrynian zasadowy (bizmut)

Bizmutu potasu cytrynian zasadowy ma relatywnie długi okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu i krwi, dlatego obserwuje się akumulację po powtórnych podaniu 4 dawek produktu Pylera z omeprazolem 20 mg, 2 razy na dobę przez 10 dni. Stan równowagi stężeń bizmutu w osoczu i krwi jest zasadniczo osiągany w 4. dniu. Średni stan równowagi stężeń bizmutu w osoczu i krwi w 10. dniu wynosił poniżej 50 µg/l u wszystkich pacjentów. Jednakże, stężenia bizmutu w osoczu i krwi powyżej 50 µg/l były sporadycznie notowane u części pacjentów (12 i 8 z 28 pacjentów, odpowiednio dla stężeń w osoczu i krwi), powyżej 100 µg/l u 2 pacjentów (1 pacjent dla stężenia w osoczu i krwi oraz

1 pacjent tylko dla osocza), chociaż zwiększone stężenia były przejściowe i w każdym przypadku obserwowane przez krócej niż 1 godzinę.

Nie było znaczących różnic pomiędzy stężeniami bizmutu w osoczu i krwi przy każdej z okazji pobierania próbek do 10. dnia oraz w stanie równowagi w 10. dniu, co wskazuje na dystrybucję bizmutu do kompartmentu komórek krwi. Faktyczny okres końcowy półtrwania w fazie eliminacji ($T_{1/2el}$) bizmutu w osoczu oszacowano na pomiędzy 21 i 90 godzin. Wprost przeciwnie, na skutek prawdopodobnego wiązania bizmutu z komórkami krwi, wartość $T_{1/2el}$ we krwi była większa (oszacowana na pomiędzy 192 i 605 godzin u pojedynczego pacjenta).

Metronidazol

Po podaniu doustnym, metronidazol jest szybko wchłaniany osiągając maksymalne stężenie pomiędzy 1 a 2 godziną od podania. Stężenie w surowicy jest proporcjonalne do podanej dawki. Maksymalne stężenie wynoszące ok. 12 µg/ml występuje po podaniu dawki 500 mg.

Metronidazol obecny jest w surowicy głównie w postaci niezmienionej a w mniejszej ilości w postaci metabolitu 2-hydroksymetylu. Mniej niż 20% krążącego we krwi metronidazolu jest związane z białkami osocza. Metronidazol jest również obecny w płynie mózgowo-rdzeniowym, ślinie, mleku kobiecym w stężeniach podobnych do stężeń osoczowych.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji metronidazolu u zdrowych ochotników wynosi 8 godzin. Metronidazol i jego metabolity są wydalone głównie w moczu (60% do 80% dawki) a także w kale (6% do 15% dawki). Metabolity obecne w moczu powstają przede wszystkim w wyniku utleniania łańcucha bocznego [1-(β-hydroksyetylo) 2-hydroksymetylo-5-nitroimidazol oraz 2-metylo-5-nitroimidazol-1-ylo-kwas octowy] oraz sprzęgania z glukuronianami; niezmieniony metronidazol stanowi ok. 20%. Klirens nerkowy metronidazolu wynosi ok. 10 ml/min/1,73 m³.

Zaburzona czynność nerek nie wpływa na farmakokinetykę pojedynczej dawki metronidazolu. U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, klirens osoczowy metronidazolu jest zmniejszony.

Chlorowodorek tetracykliny

Tetracyklina jest wchłaniana (60% - 90%) w żołądku i górnym odcinku jelita cienkiego. Obecność pokarmu, mleka lub kationów może znacząco zmniejszyć stopień wchłaniania. W osoczu tetracyklina wiąże się z białkami w różnym stopniu. Gromadzona jest przez wątrobę w żółci i wydalana w moczu i kale w dużych stężeniach w czynnej biologicznie postaci.

Tetracyklina jest dystrybuowana do większości tkanek i płynów ustrojowych. Dostaje się do żółci i podlega w różnym stopniu krążeniu wątrobowemu. Tetracyklina wykazuje tendencję do lokalizowania się w guzach, martwych lub niedotlenionych tkankach, wątrobie i śledzionie i tworzy kompleksy tetracyklina-ortofosforan wapnia w miejscu formowania nowych kości lub zębów. Tetracyklina przechodzi przez barierę łożyska i przenika w dużych ilościach do mleka matki.

Kapsułki Pylera

Nie ustalono klinicznego znaczenia ogólnoustrojowego stężenia substancji czynnej w porównaniu ze stężeniem miejscowym w skuteczności produktu Pylera w eradykacji *Helicobacter pylori*. Przeprowadzono u zdrowych mężczyzn, ochotników porównawcze badania biodostępności metronidazolu (375 mg), tetracykliny (375 mg) oraz bizmutu potasu cytrynianu zasadowego (420 mg, co odpowiada 120 mg tlenku bizmutu (Bi₂O₃)), podanych w postaci produktu Pylera lub jako 3 osobne formułacje podane w tym samym czasie. Parametry farmakokinetyczne poszczególnych substancji czynnych, były takie same, zarówno, gdy podawano je osobno jak i w postaci produktu Pylera.

Oznaczono również parametry farmakokinetyczne metronidazolu, chlorowodoru tetracykliny i bizmutu po podaniu produktu Pylera na czczo oraz po posiłku. Pokarm zmniejsza ogólnoustrojowe wchłanianie wszystkich trzech substancji czynnych produktu Pylera, obniżając wartość AUC dla metronidazolu, chlorowodoru tetracykliny oraz bizmutu o odpowiednio 6%, 34% i 60%. Uważa się, że zmniejszenie wchłaniania trzech składników produktu Pylera w obecności pokarmu nie ma

znaczenia klinicznego. Wydłużony czas wchłaniania może być korzystny, ponieważ może wydłużyć ekspozycję *H. pylori* na bizmut, metronidazol i chlorowoderek tetracykliny. Produkt Pylera należy przyjmować po posiłkach (śniadanie, obiad i kolacja) oraz przed snem (najlepiej z przekąską), w skojarzeniu z omeprazolem dwa razy dziennie (śniadanie i kolacja) (patrz punkt 4.2).

Omeprazol kapsułki

Wpływ omeprazolu na wchłanianie bizmutu oceniano u 34 zdrowych ochotników przyjmujących produkt Pylera w monoterapii lub w skojarzeniu z omeprazolem (20 mg dwa razy na dobę) przez 6 dni. W obecności omeprazolu stopień wchłaniania bizmutu z produktu Pylera był znacząco zwiększony, w porównaniu z tym, gdy omeprazol nie był podawany. U pacjentów, którym nie podawano omeprazolu C_{max} i AUC wynosiły odpowiednio 8,1 (84% CV) i 48,5 (28% CV). Natomiast w obecności omeprazolu C_{max} i AUC wynosiły odpowiednio 25,5 (69% CV) i 140,9 (42% CV). Długotrwałe stosowanie bizmutu wiązało się z neurotoksycznością zależną od stężenia. Jest jednak mało prawdopodobne, aby neurotoksyczność wystąpiła podczas krótkotrwałego leczenia lub przy stężeniach w stanie stacjonarnym mniejszych niż 50 ng/ml. U jednego z pacjentów po podaniu dawek wielokrotnych produktu Pylera w skojarzeniu z omeprazolem, maksymalne stężenie bizmutu C_{max} osiągnęło chwilowo poziom powyżej 50 ng/ml (73 ng/ml). U pacjenta w trakcie badania nie zaobserwowano objawów neurotoksyczności. Nie ma klinicznych dowodów na to, że krótkotrwała ekspozycja na stężenia powyżej 50 ng/ml powoduje neurotoksyczność.

Nie oceniano wpływu niewydolności nerek lub wątroby na ekspozycję na produkt Pylera. Badano jednak wpływ tych czynników na ekspozycję na metronidazol i chlorowoderek tetracykliny (patrz punkty 4.2; 4.3; 4.4 i 4.8).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych stosowania produktu złożonego zawierającego bizmutu potasu cytrynian zasadowy, chlorowoderek tetracykliny i metronidazol.

Dane niekliniczne dostępne dla koloidalnego cytrynianu bizmutu (koloidalny cytrynian bizmutu jest podobny do bizmutu potasu cytrynianu zasadowego pod względem właściwości fizykochemicznych, strukturalnych, biologicznych (badania MIC *in vitro*) i farmakokinetycznych) wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Dostępne dane niekliniczne dotyczące chlorowodoru tetracykliny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.. U samców szczurów obserwowano zaburzenia płodności (wpływa na plemniki i jadra). Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują, że tetracyklina przechodzi przez łożysko, obecna jest w tkankach płodu, i może działać toksycznie na rozwój płodu (często dotyczy opóźnienia rozwoju kośćca). U zwierząt, którym podawano lek we wczesnej ciąży obserwowano embriotoksyczność. Tetracyklina przenika do mleka u samic szczurów.

Dostępne dane niekliniczne dotyczące metronidazolu, pochodzące z badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie wskazują na żadne specjalne zagrożenie dla ludzi. Wykazano, że metronidazol działa rakotwórczo u myszy i szczurów. U samców myszy i szczurów zaburzał płodność (wpływ na plemniki i jadra). Metronidazol nie wykazywał właściwości teratogennych u myszy, szczurów i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian (E572)
Talk (E553b)
Laktoza jednowodna

Kapsułka:

Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Tusz do nadruku:

Żelaza tlenek, czerwony (E172)
Szelak
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zwitkiem jedwabiu sztucznego i środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy).

Wielkość opakowania: 120 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie zaleca się aby wyrzucać leki do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 19518

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2012.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2019