

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PYLERA 140 mg / 125 mg / 125 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 140 mg de sous-citrate de bismuth potassique (équivalent à 40 mg d'oxyde de bismuth), 125 mg de métronidazole et 125 mg de chlorhydrate de tétracycline.

Excipients : chaque gélule contient 61 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule oblongue, blanche, opaque comportant une impression du logo Axcan Pharma sur le corps et la mention « BMT » imprimée en rouge sur la coiffe. Chaque gélule renferme une poudre blanche et une gélule opaque blanche plus petite contenant une poudre jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

En association à l'oméprazole, PYLERA est indiqué dans l'éradication de *Helicobacter pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

3 gélules de PYLERA sont à prendre à chaque prise, et 4 prises quotidiennes sont nécessaires : une prise de 3 gélules après le petit-déjeuner, une prise de 3 gélules après le déjeuner, une prise de 3 gélules après le dîner et une prise de 3 gélules au coucher (de préférence avec une collation), soit un total de 12 gélules par jour sur une période de 10 jours.

Le traitement s'accompagne de la prise d'une gélule ou d'un comprimé d'oméprazole 20 mg 2 fois par jour, simultanément à la prise de PYLERA, au petit-déjeuner et au dîner, au cours des 10 jours de traitement.

Tableau 1 Schéma posologique quotidien de PYLERA

Heure de la prise	Nombre de gélules de PYLERA par prise	Nombre de gélules/comprimés d'oméprazole par prise
Après le petit-déjeuner	3	1
Après le déjeuner	3	0
Après le dîner	3	1
Au coucher (de préférence avec une collation)	3	0

En cas d'oubli, il est possible de prolonger le schéma posologique au-delà des 10 jours recommandés jusqu'à la prise totale de tous les médicaments prévus dans ce traitement.

Ne jamais prendre de dose double.

Si plus de 4 prises consécutives (1 jour de traitement) ont été oubliées, le médecin prescripteur devra être contacté.

Patients insuffisants hépatiques ou rénaux

PYLERA est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4). La sécurité d'emploi et l'efficacité de PYLERA chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux n'ont pas été établies.

Sujets âgés

L'expérience chez le sujet âgé est limitée. En général, il convient d'être prudent lors de la prescription de PYLERA chez les patients âgés compte tenu de la fréquence accrue de l'altération des fonctions hépatique, cardiaque et rénale chez ces patients, de la présence de pathologies concomitantes ou de la prise concomitante d'autres médicaments.

Population pédiatrique

PYLERA est contre-indiqué chez les patients de moins de 12 ans (voir rubrique 4.3) et est déconseillé chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules de PYLERA et les gélules/comprimés d'oméprazole doivent être avalés après un repas, et avec un grand verre d'eau (250 ml) en particulier au moment du coucher afin de réduire le risque d'ulcération œsophagienne lié au chlorhydrate de tétracycline (voir rubrique 4.8).

4.3. Contre-indications

PYLERA est contre-indiqué chez :

- les femmes enceintes ou allaitant,
- les enfants (jusqu'à 12 ans),
- les patients insuffisants hépatiques ou rénaux,
- les patients ayant une hypersensibilité au sous-citrate de bismuth potassique, au métronidazole ou aux autres dérivés nitro-imidazolés, aux tétracyclines, ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

De rares cas d'encéphalopathies associées à des doses excessives de produits contenant du bismuth en traitement prolongé et réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés. A ce jour, aucun cas d'encéphalopathie n'a été rapporté avec l'utilisation de PYLERA (voir rubrique 4.8).

Des cas de neuropathies périphériques ont été rapportés chez des patients traités par métronidazole, en général au long cours. Bien que peu probable, la survenue de signes neurologiques anormaux nécessite un arrêt immédiat du traitement par PYLERA. PYLERA devra être administré avec prudence chez les patients atteints de troubles du système nerveux central (voir rubrique 4.8).

La survenue d'une candidose buccale, d'une vulvovaginite ou d'un prurit anal, principalement dus à une prolifération de *Candida albicans*, est possible au cours d'un traitement par tétracycline et peut nécessiter le recours à un antifongique. Une prolifération de micro-organismes coliformes résistants, tels *Pseudomonas spp.* ou *Proteus spp.*, à l'origine de diarrhées, peut être associée. Des cas plus graves à type d'entérocolite due à une surinfection à staphylocoque résistant ou de colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile* ont parfois été rapportés avec la tétracycline. En cas de surinfection, le traitement par PYLERA doit être interrompu et un traitement adéquat doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Une photosensibilité se manifestant par une réaction cutanée excessive suite à une exposition au soleil a été observée chez certains patients sous tétracyclines. Il convient d'informer les patients susceptibles d'être exposés au soleil ou aux ultraviolets de la possibilité d'une telle réaction avec les tétracyclines. Le traitement devra être interrompu dès les premiers signes d'érythème cutané.

L'administration avec une quantité suffisante de boisson est recommandée, en particulier lors de la prise au coucher de PYLERA (PYLERA ayant comme composant le chlorhydrate de tétracycline), afin de réduire le risque d'œsophagite et d'ulcération œsophagienne (voir rubrique 4.8).

Le métronidazole doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des signes ou des antécédents de dyscrasie sanguine. De rares cas de leucopénie de faible intensité ont été mis en évidence lors d'une utilisation prolongée de métronidazole (voir rubrique 4.8).

Une diminution de la posologie des anticoagulants oraux, comme la warfarine, peut être nécessaire au cours du traitement par PYLERA (le métronidazole peut prolonger le temps de prothrombine). En conséquence, il convient de surveiller le temps de prothrombine. Aucune interaction avec l'héparine n'a été mise en évidence (voir rubrique 4.5). L'oméprazole étant susceptible de retarder l'élimination de la warfarine, une diminution de la posologie de la warfarine peut être nécessaire.

La consommation d'alcool doit être évitée pendant un traitement par PYLERA et jusqu'à 24 heures au moins après la fin du traitement (voir rubrique 4.5).

Des cas de pseudotumeurs cérébrales (syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) observées chez l'adulte ont été associés à l'utilisation des tétracyclines, lesquelles se manifestent habituellement par des céphalées et une vision trouble. Même si une résolution rapide des signes et symptômes associés est observée à l'arrêt du traitement, des séquelles permanentes sont cependant possibles (voir rubriques 4.8 et 4.5 sur les interactions avec les rétinoïdes).

De rares cas de syndromes myasthéniques ont été mis en évidence avec les tétracyclines. En conséquence, la prudence s'impose chez les patients atteints de myasthénie en raison d'un risque d'aggravation de leur état (voir rubrique 4.8).

L'usage concomitant de tétracycline et de méthoxyflurane provoquent une toxicité rénale d'évolution fatale. En conséquence, l'utilisation du méthoxyflurane doit être évitée chez les patients prenant PYLERA.

PYLERA contient environ 96 mg de potassium par dose. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant.

PYLERA contient également du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

L'absorption des rayons X par le bismuth peut interagir avec les procédures diagnostiques des voies digestives utilisant des rayons X.

Le bismuth peut occasionner une coloration noire des selles, cette coloration étant passagère, sans gravité et n'entravant pas les résultats des tests standards de recherche de sang occulte.

Le métronidazole peut interférer avec certaines méthodes de dosages sériques biochimiques, comme l'aspartate aminotransférase (ASAT, SGOT), l'alanine aminotransférase (ALAT, SGPT), la lactate déshydrogénase (LDH), les triglycérides et la glucose hexokinase. Des résultats négatifs de dosages peuvent être observés. Tous les dosages lors desquels des interférences ont été rapportées, impliquent un couplage enzymatique du dosage avec l'oxydoréduction de la nicotinamide (NAD). L'interférence est due à la similarité entre le pic d'absorbance du NADH (340 nm) et celui du métronidazole (322 nm) à pH 7.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été conduite avec PYLERA. Par conséquent, la rubrique suivante présente les interactions observées avec les divers composants de PYLERA, telles que rapportées dans les Résumés des Caractéristiques des Produits respectifs et dans la littérature.

Le recours à d'autres traitements concomitants administrés chez les patients recevant PYLERA devra faire l'objet d'une évaluation avant toute instauration du traitement. Bien qu'aucune interaction spécifique avec cette association n'ait été mise en évidence, les patients recevant un nombre élevé de traitements concomitants présentent généralement un risque accru de survenue d'effets indésirables et doivent par conséquent faire l'objet d'une attention particulière.

Interactions avec le bismuth

La ranitidine améliore l'absorption du bismuth.

L'oméprazole augmente l'absorption du bismuth.

Par conséquent, il est recommandé de prendre PYLERA et l'oméprazole après les repas, afin de réduire l'absorption du bismuth.

Interactions avec le métronidazole

+ Lithium

D'après les quelques cas observés, le métronidazole peut favoriser des signes de toxicité au lithium chez les patients recevant de fortes doses de lithium. Un suivi strict des concentrations en lithium est recommandé chez de tels patients.

+ Alcool/disulfirame

Il est bien documenté que le métronidazole occasionne une réaction de type disulfirame avec l'alcool (crampes abdominales, nausées, vomissements, céphalées, rougeurs faciales). Des réactions psychotiques ont été rapportées chez les patients alcooliques prenant du métronidazole et étant sous disulfirame dans les 2 semaines précédentes.

+ Anticoagulants

Le métronidazole peut potentialiser l'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres anticoagulants oraux dérivés de la coumarine, entraînant un allongement du temps de prothrombine. Par conséquent, un suivi des patients avec un ajustement posologique approprié des anticoagulants est justifié au cours du traitement par PYLERA.

+ Phénytoïne, phénobarbital

L'administration concomitante de médicaments responsables d'une induction des enzymes microsomales hépatiques, comme la phénytoïne ou le phénobarbital, peut accélérer l'élimination du métronidazole et entraîner une diminution des concentrations plasmatiques. Une altération de la clairance de la phénytoïne a également été mise en évidence dans de telles situations. La pertinence clinique d'une diminution de l'exposition systémique au métronidazole est inconnue dans la mesure où la contribution relative de son activité antimicrobienne au niveau systémique et local à l'égard de *Helicobacter pylori* n'a pas été établie.

+ 5-Fluorouracile

Le métronidazole diminue la clairance du 5-fluorouracile et peut de ce fait augmenter la toxicité du 5 fluorouracile.

+ Ciclosporine

Les patients sous PYLERA recevant de la cyclosporine présentent un risque d'augmentation des concentrations sériques en ciclosporine. Si l'administration concomitante est nécessaire, il convient de surveiller attentivement les taux sériques de ciclosporine et de créatinine.

+ Busulfan

Les taux plasmatiques de busulfan peuvent être augmentés par le métronidazole, d'où la possibilité d'une toxicité sévère du busulfan.

Interactions avec la tétracycline

+ Méthoxyflurane

Une toxicité rénale d'évolution fatale due à l'utilisation concomitante de tétracycline et de méthoxyflurane a été rapportée.

+ Anticoagulants

Il a été démontré que la tétracycline diminuait l'activité de la prothrombine plasmatique. Par conséquent, un suivi fréquent du traitement par anticoagulants, associé à un ajustement posologique approprié des anticoagulants, est justifié lors de l'instauration du traitement par PYLERA.

+ Pénicilline

Étant donné que les antibiotiques bactériostatiques, tels que ceux de la classe des tétracyclines, peuvent interférer avec l'action bactéricide de la pénicilline, il n'est pas conseillé d'administrer ces médicaments de manière concomitante.

Antiacides, supplémentation et produits laitiers

L'absorption de la tétracycline est réduite par les antiacides contenant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium, les suppléments à base de fer, de zinc ou de bicarbonate de sodium et les produits laitiers. La signification clinique d'une diminution de l'exposition systémique à la tétracycline est inconnue dans la mesure où la contribution relative de son activité antimicrobienne au niveau systémique et local à l'égard de *Helicobacter pylori* n'a pas été établie. Par conséquent, ces médicaments et produits ne doivent pas être utilisés avec PYLERA.

+ Rétinoïdes

Etant donné l'incidence accrue d'hypertension intracrânienne bénigne rapportée avec l'utilisation concomitante de rétinoïdes et de tétracyclines, une telle association doit être évitée (voir rubrique 4.4). Une interruption du traitement par rétinoïdes pendant la courte période de traitement par PYLERA doit être envisagée.

+ Atovaquone

La tétracycline peut diminuer la concentration plasmatique en atovaquone.

4.6. Grossesse et allaitement

Compte tenu des données cliniques disponibles, le chlorhydrate de tétracycline (un composant de PYLERA) a des effets sur le développement des dents et du squelette, lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

PYLERA est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de PYLERA chez la femme enceinte.

Il n'existe pas de données chez l'animal sur les effets du sous-citrate de bismuth potassique.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour qualifier la toxicité des fonctions de reproduction du sous-citrate de bismuth colloïdal (les propriétés physicochimiques, structurales, biologiques (*in vitro*) et pharmacocinétiques du sous-citrate de bismuth colloïdal sont similaires à celles du sous-citrate de bismuth potassique), de même que pour celle du métronidazole.

Fécondité

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une réduction de la fertilité masculine sous métronidazole et sous chlorhydrate de tétracycline (composants de PYLERA).

Il n'existe pas de données chez l'animal concernant les effets du sous-citrate de bismuth potassique.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour qualifier la toxicité de reproduction du sous-citrate de bismuth colloïdal (les propriétés physicochimiques, structurales, biologiques (*in vitro*) et pharmacocinétiques du sous-citrate de bismuth colloïdal sont similaires à celles du sous-citrate de bismuth potassique), de même que pour celle du métronidazole (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Le métronidazole est excrété dans le lait maternel en concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma.

On ne sait pas si le sous-citrate de bismuth potassique ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Le chlorhydrate de tétracycline est excrété dans le lait maternel et des malformations dentaires ont été mises en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités alors que leur mère reçoit du chlorhydrate de tétracycline. PYLERA est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Compte tenu des propriétés pharmacodynamiques connues des composants de PYLERA, aucun effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'est attendu avec ce traitement. Toutefois, aucune étude clinique pour documenter l'absence de tels effets n'a été menée.

Des crises convulsives et des étourdissements ont été rapportés chez des patients traités par métronidazole. Des pseudo-tumeurs cérébrales (hypertension intracrânienne bénigne) observées chez l'adulte, comportant notamment la survenue d'une vision trouble transitoire, ont été associées à l'usage des tétracyclines (voir rubrique 4.8). Il convient d'informer les patients de la possibilité de tels effets indésirables et de leur recommander de ne pas conduire ou utiliser des machines en cas de survenue de ce type de symptômes.

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables observés avec la prise concomitante de PYLERA et d'oméprazole au cours des études cliniques contrôlées, étaient cohérents avec les profils de sécurité d'emploi connus du sous-citrate de bismuth potassique, du métronidazole et du chlorhydrate de tétracycline lorsqu'ils sont administrés séparément. Le profil de sécurité d'emploi de PYLERA observé en post-commercialisation est cohérent avec celui établi au cours des études cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (très fréquents) avec PYLERA sont, par ordre décroissant de fréquence: des selles anormales, une diarrhée, des nausées et une dysgueusie (avec goût métallique).

b. Résumé des effets indésirables

Les effets indésirables proviennent de données issues de trois études cliniques de phase III (540 patients exposés au PYLERA) et données post-commercialisation (incluant notifications spontanées, rapports réglementaires et données de la littérature).

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes Terme préféré	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Infections et infestations		Infection vaginale	Candidose, candidose buccale, candidose vaginale
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie, diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques			Anxiété, dépression, insomnie
Affections du système nerveux	Dysgueusie (incluant goût métallique*)	Céphalées, sensations vertigineuses, somnolence	Hypoesthésie, paresthésie, amnésie, tremblements
Affections oculaires			Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées, selles anormales (incluant selles noires*)	Vomissements, douleurs abdominales (incluant douleurs abdominales hautes), dyspepsie, constipation, sécheresse buccale, flatulences	Œdème de la langue, ulcération buccale, stomatite, distension abdominale, éructations, décoloration de la langue
Affections hépatobiliaires		Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée (incluant éruption maculopapuleuse, rash prurigineux)	Urticaire, prurit

Classe de systèmes d'organes Terme préféré	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)
Affections du rein et des voies urinaires		Chromaturie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Etats asthéniques**	Douleur thoracique, gêne thoracique

* Terme du plus bas niveau (LLT) ; ** Terme du plus haut niveau (HLT)

MedDRA Version 11.0

c. Description de quelques effets indésirables

Des selles noires et une décoloration de la langue peuvent survenir avec les composants bismuthés, en raison d'une transformation en sulfure de bismuth dans l'appareil digestif ; la stomatite a été attribuée aux sels de bismuth, mais a également été rapportée avec l'utilisation du métronidazole.

Comme les autres antimicrobiens, la tétracycline peut conduire au développement de surinfections. Les candidoses (buccales et vaginales) sont probablement dues à la tétracycline.

La somnolence, la dysgueusie, les céphalées et la chromaturie (coloration sombre des urines) sont probablement dues au métronidazole.

Des élévations réversibles et transitoires des transaminases ont été observées au cours des études cliniques de PYLERA.

Événements indésirables rapportés avec les composants bismuthés mais n'ayant pas été observés avec PYLERA.

- L'encéphalopathie a été associée à l'utilisation de fortes doses de divers sels de bismuth sur des périodes prolongées.

Événements indésirables rapportés avec le métronidazole mais n'ayant pas été observés avec PYLERA.

- Une leuconéutropénie réversible en cas de traitement prolongé ; dans de rares cas, une thrombocytopénie réversible.
- Des crises convulsives ont été associées à un traitement par métronidazole (en général à de fortes doses ou chez l'insuffisant rénal).
- Une neuropathie périphérique a été rapportée chez des patients traités par métronidazole, en général sur de longues périodes. L'arrêt du métronidazole ou une diminution de la posologie permettent généralement une résolution complète ou une amélioration de la neuropathie ; chez certains patients toutefois, une persistance des symptômes est possible en dépit de ces mesures.
- Anaphylaxie, dysurie, cystite, incontinence, pancréatite et entérococolite pseudomembraneuse.
- De très rares cas d'hépatite cholestatique et d'ictère ont été observés avec le métronidazole.

Événements indésirables rapportés avec le chlorhydrate de tétracycline mais n'ayant pas été observés avec PYLERA.

- La colite pseudomembraneuse causée par une prolifération excessive de *Clostridium difficile* est une possible complication des traitements par tétracycline ; comme avec les autres antibiotiques, d'autres surinfections sont possibles.
- Certains cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés chez des patients recevant de fortes doses de tétracycline et chez des patients insuffisants rénaux.
- Avec la tétracycline, une altération de la fonction rénale a été rapportée, celle-ci étant majorée en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Ces effets sont proportionnels à la dose. De rares cas d'insuffisance rénale et de néphrite interstitielle aiguë ont été observés.
- Une décoloration dentaire permanente peut survenir au cours du développement dentaire. Une hypoplasie de l'émail a également été rapportée.
- Une ulcération oesophagienne a été rapportée avec la tétracycline, en particulier après ingestion de gélules ou de comprimés administrés avec une quantité insuffisante de boisson au moment du coucher.
- Bien que rares, des cas d'anémie hémolytique, de thrombocytopénie, de purpura thrombocytopénique, de neutropénie et d'éosinophilie ont été observés avec l'utilisation des tétracyclines.

- Des cas de pseudo-tumeurs cérébrales (hypertension intracrânienne bénigne) ont été rapportés chez l'adulte traités par tétracyclines ; la survenue d'un bombement des fontanelles a été mise en évidence chez des nourrissons traités par tétracyclines.
- Occasionnellement, une augmentation de la faiblesse musculaire (syndrome myasthénique) a été rapportée sous tétracycline chez les patients atteints de myasthénie.
- La photosensibilité, rapportée avec la plupart des cyclines, se produit très rarement avec la tétracycline et semble de nature phototoxique plutôt que photoallergique. La paresthésie peut être un signe précoce de phototoxicité imminente.
- Pharyngite, anaphylaxie, dermatite exfoliative, syndrome de Lyell et pancréatite.

d. Population pédiatrique

PYLERA est contre-indiqué chez les patients de moins de 12 ans et est déconseillé chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans.

e. Autres populations particulières

Sujets âgés

L'expérience chez le patient âgé est limitée. Aucun problème de sécurité d'emploi particulier n'a été identifié.

Insuffisants hépatiques

Au cours des études cliniques avec PYLERA, des augmentations transitoires d'intensité légère à modérée des enzymes hépatiques ont été observées. PYLERA est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.3).

Insuffisants rénaux

PYLERA est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.3). Aucune insuffisance rénale n'a été imputée à PYLERA au cours des études cliniques.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, il convient de contacter un médecin, un centre anti-poison ou le service des urgences le plus proche.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Associations pour l'éradication de *Helicobacter pylori*, code ATC : A02BD08

PYLERA est une association triple, fixe, disponible sous forme de gélule, contenant du sous-citrate de bismuth potassique, du métronidazole et du chlorhydrate de tétracycline, et indiqué dans l'éradication de *H. pylori* en association avec l'oméprazole (quadrithérapie).

Mécanisme d'action

Bismuth

L'effet exact du bismuth dans le traitement des infections à *H. pylori* reste inconnu. Il semble lié à une toxicité directe sur la fonction membranaire, à une inhibition de la synthèse des protéines et de la paroi cellulaire, à une inhibition de l'activité de l'enzyme uréase, à une prévention du mécanisme de cytoadhérence, à une synthèse d'ATP et à une action compétitive non spécifique avec le transport du fer.

Métronidazole

Le mécanisme d'action antimicrobien du métronidazole dépend de la réduction de son groupement nitro par la nitroréductase et d'autres réductases, en radicaux nitro anioniques. Ces radicaux altèrent l'ADN bactérien et entraînent l'apoptose.

Tétracycline

La tétracycline se lie spécifiquement au ribosome 30S et bloque l'accès de l'ARNt au complexe ARNm-ribosome, ce qui interfère avec la synthèse protéique.

Relation entre les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD)

Bismuth

La relation PK/PD du sous-citrate de bismuth n'a pas été établie.

Métronidazole

Son efficacité est principalement liée au rapport Cmax (concentration sérique maximale)/CMI (concentration minimale inhibitrice) du pathogène et au rapport ASC (aire sous la courbe)/CMI du pathogène, respectivement.

Tétracycline

Son efficacité est principalement liée au rapport ASC (aire sous la courbe)/CMI du pathogène.

Mécanisme(s) de résistance

Bismuth

Il a été montré que la résistance au bismuth des bactéries à Gram négatif est liée à la capture et l'utilisation du fer. La résistance à l'action inhibitrice du bismuth est inversement proportionnelle à la concentration en fer et dépend fortement des mécanismes de transport du fer.

Métronidazole

Pour *Helicobacter pylori*, la résistance est due aux mutations du gène qui code pour la NADPH-nitroréductase. Ces mutations empêchent la réduction du groupement nitro du métronidazole par la nitroréductase.

Tétracycline

Les trois principaux mécanismes de résistance décrits sont les suivants:

- diminution de l'accumulation de la tétracycline générée soit par une diminution de la pénétration des antibiotiques, soit par l'hyperexpression d'un système d'efflux actif,
- diminution de l'accès de la tétracycline au ribosome en raison de la présence de protéines protégeant le ribosome,
- inactivation enzymatique des tétracyclines.

Il existe une résistance croisée totale entre le métronidazole et d'autres imidazolés et entre la tétracycline et les autres cyclines.

Concentrations critiques

Bismuth

Aucune concentration critique du bismuth spécifique à *H. pylori* n'est actuellement recommandée par l'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Métronidazole

La détermination de la sensibilité du métronidazole est effectuée avec une méthode de dilution standard. Les concentrations minimales inhibitrices des micro-organismes sensibles et résistants au métronidazole sont les suivantes :

Concentrations critiques EUCAST* :

Espèce	Sensible	Résistante
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 4,0 mg/L	> 4,0 mg/L

* d'après les paramètres pharmacocinétiques obtenus dans le sérum

Tétracycline

Aucune concentration critique de la tétracycline n'est actuellement recommandée par l'EUCAST pour *H. pylori*. Toutefois, une concentration critique supérieure de 4 mg/L a été utilisée.

Prévalence de la résistance acquise

La prévalence de la résistance acquise de *Helicobacter pylori* peut varier géographiquement et dans le temps. Il est souhaitable de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si l'efficacité de PYLERA est mise en doute du fait du niveau de prévalence de la résistance locale, il est nécessaire d'obtenir un avis spécialisé. En cas d'infection sévère ou d'échec du traitement, un prélèvement microbiologique avec isolement du micro-organisme et évaluation de sa sensibilité aux composants actifs de PYLERA doit être effectué.

Actuellement, le taux de résistance de *Helicobacter pylori* à la tétracycline est considéré comme inférieur à 5 %, tandis que le taux de résistance au métronidazole est compris entre 30 et 50 %. Les données cliniques montrent une légère diminution du taux d'éradication de *H. pylori* après traitement avec PYLERA chez les patients porteurs de souches résistantes au métronidazole.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

Deux études comparatives, l'une menée en Europe (pivotale) et l'autre aux Etats-Unis (supportive), ont comparé Pylera en association avec l'oméprazole pendant 10 jours, au traitement standard comprenant la prise d'oméprazole, d'amoxicilline et de clarithromycine (OAC) pendant 7 et 10 jours, respectivement. Ces deux études de non-infériorité étaient ouvertes, randomisées en groupes parallèles, contrôlées *versus* un traitement actif, et ont inclus des patients présentant une infection confirmée à *H. pylori*. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous. Dans chacune de ces études, l'observance du traitement était supérieure à 95 % dans les deux groupes.

Afin de mesurer l'impact de la résistance aux antibiotiques, des biopsies ont été mises en culture, ce qui a permis d'évaluer la résistance de souches bactériennes à la clarithromycine et au métronidazole. La concentration minimale inhibitrice (CMI) permettant de définir la sensibilité était $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ pour le métronidazole et $< 1 \mu\text{g/mL}$ pour la clarithromycine. Les résultats montrent que PYLERA est efficace en dépit de la résistance de la bactérie au métronidazole ou à la clarithromycine.

L'impact de la présence d'ulcères sur l'efficacité de PYLERA a également été évalué dans l'étude pivotale européenne. L'efficacité de PYLERA était comparable chez les patients atteints d'ulcère gastro-duodéal ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, et chez les patients ne présentant pas d'ulcère.

Taux d'éradication obtenus au cours des études contrôlées menées avec PYLERA gélules (ITT & PP)								
	ITT/ITTm				PP			
	Etude pivotale UE		Etude supportive		Etude pivotale UE		Etude supportive	
Traitements	Pylera + Omé- prazole	OAC	Pylera + Omé- prazole	OAC	Pylera + Omé- prazole	OAC	Pylera + Omé- prazole	OAC
Durée du traitement	10 jours	7 jours	10 jours	10 jours	10 jours	7 jours	10 jours	10 jours
Nombre de sujets évaluables en ITT/ITTm/PP	218	222	138	137	178	161	120	124
n éradiqués (%)	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 %)
Taux d'éradication chez les patients avec ulcère gastro-duodéal	18/20 (90,0 %)	18/29 (62,1 %)	ND	ND	18/19 (94,7 %)	15/18 (83,3 %)	ND	ND
Taux d'éradication dans les dyspepsies non ulcéreuses	155/196 (79,1 %)	103/189 (54,5 %)	ND	ND	147/158 (93,0 %)	95/141 (67,4 %)	ND	ND
Taux d'éradication chez les patients :								
Résistance au métronidazole	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
Sensibilité au métronidazole	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

Résistance à la clarithromycine	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 %)
Sensibilité à la clarithromycine	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 = En intention de traiter. ITTm = En intention de traiter modifiée. ND = Non déterminé. a Valeurs manquantes imputées à une non-éradication. b Analyse des cas observés.								

Les données de sécurité d'emploi issues de ces études cliniques sont présentées dans la rubrique 4.8 sous forme de données cumulées.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de conduire des études avec PYLERA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, compte tenu des problèmes de sécurité d'emploi probables dans cette population (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation de PYLERA dans la population pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Sous-citrate de bismuth potassique (bismuth)

Le sous-citrate de bismuth potassique a une demi-vie d'élimination plasmatique et sanguine relativement longue ; par conséquent, une accumulation est observée suite à l'administration répétée de 4 prises de PYLERA associées à de l'oméprazole 20 mg 2 fois par jour pendant 10 jours. L'état d'équilibre plasmatique et sanguin était généralement atteint au Jour 4. Les moyennes des concentrations plasmatique et sanguine en bismuth obtenues à l'état d'équilibre au Jour 10 étaient inférieures à 50 µg/L chez tous les patients. Toutefois, des concentrations plasmatique et sanguine en bismuth supérieures à 50 µg/L ont été sporadiquement observées chez un nombre limité de patients (12 et 8 sur 28 patients, pour les concentrations plasmatique et sanguine respectivement), avec des concentrations supérieures à 100 µg/L chez 2 patients (concentration sanguine et plasmatique chez l'un et uniquement concentration plasmatique chez l'autre), bien que ces taux élevés étaient transitoires et observés pendant moins d'une heure dans chaque cas.

Il n'existait pas de différence significative entre les concentrations plasmatique et sanguine en bismuth lors de tous les échantillonnages effectués jusqu'au Jour 10 de traitement et à l'état d'équilibre atteint au Jour 10, ce qui révèle une distribution du bismuth dans le compartiment sanguin. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale apparente ($T_{1/2}$) du bismuth a été estimée entre 21 et 90 heures. En revanche, en raison d'une liaison possible entre le bismuth et les cellules sanguines, la $T_{1/2}$ sanguine du bismuth était plus longue (estimée entre 192 et 605 heures selon les patients).

Métronidazole

Après administration orale, le métronidazole est bien absorbé avec des concentrations plasmatiques maximales observées entre 1 et 2 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques du métronidazole sont proportionnelles à la dose administrée, avec une dose orale de 500 mg donnant une concentration plasmatique maximale d'environ 12 µg/ml.

Le métronidazole est retrouvé dans le plasma principalement sous forme inchangée en quantités inférieures à celles du métabolite 2-hydroxyméthyl également présent. Moins de 20 % du métronidazole circulant est lié aux protéines plasmatiques. Le métronidazole est également retrouvé dans le liquide cébrospinal, la salive et le lait maternel en concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma.

La demi-vie moyenne d'élimination du métronidazole chez les volontaires sains est de 8 heures. La voie d'élimination principale du métronidazole et de ses métabolites est la voie urinaire (60 à 80 % de la dose), avec une excrétion fécale comptant pour 6 à 15 % de la dose. Les métabolites présents dans les urines sont principalement issus de l'oxydation des chaînes latérales [1-(β-hydroxyéthyl) 2-hydroxyméthyl-5-nitroimidazole et 2-méthyl-5-nitroimidazole-1-yl-acide acétique] et d'une glucuroconjugaison, et le métronidazole retrouvé sous forme inchangée compte pour environ 20 % de la dose totale. La clairance rénale du métronidazole est d'environ 10 mL/min/1,73 m³.

Une diminution de la fonction rénale n'altère pas les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de métronidazole. Chez les patients insuffisants hépatiques, la clairance plasmatique du métronidazole est diminuée.

Chlorhydrate de tétracycline

La tétracycline est absorbée (60 % - 90 %) dans l'estomac et dans la partie supérieure de l'intestin grêle. La présence d'aliments, de lait ou de cations peut diminuer de manière significative l'ampleur de l'absorption. Dans le plasma, la tétracycline se lie aux protéines plasmatiques à des degrés différents. La tétracycline se concentre au niveau hépatique dans la bile et est éliminée par les urines et les selles en concentrations élevées sous une forme biologiquement active.

La tétracycline est distribuée dans la plupart des tissus et des liquides corporels. Elle est éliminée dans la bile et subit divers degrés de recirculation entéro-hépatique. La tétracycline a tendance à se localiser dans les tumeurs, les tissus nécrotiques et ischémiques, le foie et la rate, et forme des complexes orthophosphates tétracycline-calcium au niveau des sites de néoformation osseuse et de développement dentaire. La tétracycline passe facilement la barrière placentaire et est excrétée en grandes quantités dans le lait maternel.

PYLERA gélules

La traduction clinique de l'activité antimicrobienne contre *Helicobacter pylori* des concentrations sanguines des composants actifs de PYLERA, par rapport aux concentrations locales, n'a pas été établie.

Une étude comparative de biodisponibilité du métronidazole (375 mg), de la tétracycline (375 mg) et du sous-citrate de bismuth potassique (420 mg, équivalent à 120 mg d'oxyde de bismuth (Bi₂O₃)) administrés soit sous la forme de PYLERA, soit en 3 présentations distinctes sous la forme de gélules administrées simultanément, a été conduite chez des volontaires sains de sexe masculin. Les paramètres pharmacocinétiques de chaque substance active, qu'elles aient été administrées sous forme de gélules distinctes ou sous la forme de PYLERA, étaient similaires.

Les paramètres pharmacocinétiques du métronidazole, du chlorhydrate de tétracycline et du bismuth ont également été évalués suite à l'administration de PYLERA à jeun ou après un repas. L'ingestion d'aliments réduisait l'absorption systémique des trois composants de PYLERA, avec des valeurs d'ASC pour le métronidazole, le chlorhydrate de tétracycline et le bismuth diminuées de 6 %, 34 % et 60 % respectivement. La baisse de l'absorption des trois composants de PYLERA en présence d'aliments n'est pas considérée comme cliniquement significative. L'augmentation du temps de rétention gastrique est probablement bénéfique, dans la mesure où elle prolonge l'exposition de *H. pylori* au bismuth, au métronidazole et au chlorhydrate de tétracycline. Il convient d'administrer PYLERA après les repas (petit-déjeuner, déjeuner et dîner) et au coucher (de préférence avec un encas), en association avec l'oméprazole deux fois par jour (au petit-déjeuner et au dîner) (voir rubrique 4.2).

Oméprazole gélules

L'effet de l'oméprazole sur l'absorption du bismuth a été évalué chez 34 volontaires sains prenant du PYLERA (quatre fois par jour), avec ou sans oméprazole (20 mg deux fois par jour), pendant 6 jours.

En présence d'oméprazole, l'absorption du bismuth présent dans PYLERA était significativement augmentée, par rapport à une administration sans oméprazole.

En l'absence d'oméprazole, la C_{max} et l'ASC sont respectivement de 8,1 (CV 84 %) et de 48,5 (CV 28 %), tandis qu'en présence d'oméprazole, la C_{max} et l'ASC sont respectivement de 25,5 (CV 69 %) et de 140,9 (CV 42 %).

Une neurotoxicité dépendante de la concentration est associée à une utilisation à long terme du bismuth, et sa survenue est peu probable avec une administration à court terme ou à des concentrations sanguines à l'état d'équilibre inférieures à 50 ng/mL. Un patient a présenté de manière transitoire une concentration maximale en bismuth (C_{max}) supérieure à 50 ng/ml (73 ng/ml) suite à des doses répétées de PYLERA associées à de l'oméprazole. Le patient n'a pas présenté de symptômes de neurotoxicité au cours de l'étude. Il n'existe aucune preuve clinique suggérant qu'une exposition à court terme à des concentrations C_{max} supérieures à 50 ng/mL soit associée à une neurotoxicité.

L'influence d'une insuffisance rénale ou hépatique sur l'exposition de PYLERA n'a pas été évaluée, bien que l'exposition au métronidazole et au chlorhydrate de tétracycline ait été étudiée (voir rubrique 4.2, 4.3, 4.4 et 4.8).

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude non clinique évaluant l'effet de l'association de sous-citrate de bismuth potassique, chlorhydrate de tétracycline et métronidazole, n'a été réalisée.

Les données non cliniques disponibles pour le sous-citrate de bismuth colloïdal (le sous-citrate de bismuth colloïdal est similaire au sous-citrate de bismuth potassique en termes de caractéristiques physico-chimiques, structurales, biologiques (CMI *in vitro*) et pharmacocinétiques) issues des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les données non cliniques disponibles pour le chlorhydrate de tétracycline issues des études de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

La fertilité était réduite chez les rats mâles (effets sur les spermatozoïdes et les testicules). Les résultats des études chez l'animal montrent que la tétracycline passe la barrière placentaire, qu'elle se retrouve dans les tissus fœtaux et qu'elle peut avoir des effets toxiques sur le développement fœtal (souvent reliés à un retard de développement squelettique). Des arguments en faveur d'une embryotoxicité ont également été notés chez les animaux traités en début de gestation. Chez le rat, la tétracycline est excrétée dans le lait maternel.

Les données non cliniques disponibles pour le métronidazole issues des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le métronidazole s'est montré cancérogène chez la souris et le rat. La fertilité était réduite chez les rats et les souris mâles (effets sur les spermatozoïdes et les testicules). Le métronidazole n'est pas tératogène chez la souris, le rat ou le lapin

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Stéarate de magnésium (E572)

Talc (E553b)

Lactose monohydraté

Enveloppe de la gélule :

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Encre d'impression :

Oxyde de fer rouge (E172)

Gomme laque

Propylèneglycol

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 120 gélules en PEHD pourvu d'une fermeture de sécurité-enfant, d'un coton et d'un dessiccant (gel de silice).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AXCAN PHARMA SAS
ROUTE DE BU
78550 HOUDAN

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 218 042-0 ou 34009 218 042 0 1 : 120 gélules en flacon (PEHD).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur et Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule

Sous-citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 140 mg de sous-citrate de bismuth potassique (équivalent à 40 mg d'oxyde de bismuth), 125 mg de métronidazole et 125 mg de chlorhydrate de tétracycline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gélule.

Boîte de 120.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas ingérer le dessiccant (sachet de silice).

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

AXCAN PHARMA SAS
ROUTE DE BU
78550 HOUDAN

Exploitant

AXCAN PHARMA SAS
ROUTE DE BU
78550 HOUDAN

Fabricant

Sans objet

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sans objet.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Sans objet.

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule

Sous-citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule ?
3. Comment prendre PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

PYLERA, associant plusieurs médicaments, est classé dans les traitements de l'*helicobacter pylori*.

Indications thérapeutiques

PYLERA est utilisé pour traiter des patients adultes ayant une infection due à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) et présentant ou ayant présenté un ulcère de l'estomac.

H. pylori est une bactérie que l'on retrouve dans la paroi de l'estomac.

PYLERA contient 3 composés actifs différents : le sous-citrate de bismuth potassique, le métronidazole et le chlorhydrate de tétracycline. La tétracycline et le métronidazole font partie d'un groupe de médicaments appelés antibiotiques. Le sous-citrate de bismuth potassique aide les antibiotiques à traiter l'infection.

PYLERA doit être pris avec un médicament appelé oméprazole. L'oméprazole est un médicament qui agit en réduisant la quantité d'acide produite par votre estomac. PYLERA associé à l'oméprazole agissent ensemble pour traiter l'infection et réduire l'inflammation de la paroi de l'estomac.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule dans les cas suivants :

- si vous êtes **allergique** (hypersensible) au sous-citrate de bismuth potassique, au métronidazole ou autres dérivés nitro-imidazolés, à la tétracycline ou à l'un des autres composants contenus dans PYLERA (voir rubrique 6 : Informations supplémentaires),
- si vous êtes **enceinte ou si vous allaitez**,
- si vous êtes âgé de moins de **12 ans**,
- si vous souffrez de **problèmes rénaux**,
- si vous souffrez de **problèmes hépatiques**

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule :

- si vous devez effectuer des radiographies, dans la mesure où PYLERA peut interférer avec leurs résultats
- si vous devez effectuer des analyses de sang, dans la mesure où PYLERA peut interférer avec leurs résultats
- si votre médecin a détecté chez vous une intolérance à certains sucres. L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Évitez l'exposition au soleil et l'usage de lampes solaires pendant le traitement par PYLERA, car ce médicament peut amplifier les effets du soleil. Contactez immédiatement votre médecin en cas de coup de soleil.

Enfants

- Les gélules de PYLERA ne doivent pas être administrées aux enfants âgés de moins de 12 ans et sont déconseillées chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Il est important d'informer votre médecin si vous prenez ou si avez pris récemment l'un des médicaments suivants :

- lithium, utilisé pour traiter certaines maladies mentales,
- médicaments utilisés pour fluidifier le sang ou empêcher la coagulation du sang (ex. warfarine),
- phénytoïne et phénobarbital pour l'épilepsie,
- méthoxyflurane (anesthésique),
- autres antibiotiques, en particulier la pénicilline,
- compléments alimentaires contenant du fer, du zinc, du bicarbonate de sodium,
- l'association de PYLERA avec d'autres médicaments contenant du bismuth utilisés sur le long terme peut affecter le système nerveux,
- busulfan et fluorouracile utilisés en chimiothérapie,
- cyclosporine utilisée pour réduire les défenses immunitaires de l'organisme après une transplantation (greffe),
- disulfirame utilisé pour traiter les personnes ayant des problèmes d'alcoolisme,
- ranitidine utilisée pour traiter les indigestions et les brûlures d'estomac,
- rétinoïdes utilisés dans les troubles cutanés,
- atovaquone utilisée pour traiter des infections pulmonaires.

Ne prenez pas d'antiacides contenant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium en même temps que PYLERA.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Prenez PYLERA avec un grand verre d'eau **après** les repas, et au coucher (de préférence avec un encas).

Ne consommez pas de **produits laitiers** (ex. lait ou yaourt) et ne prenez pas de boissons enrichies en calcium en même temps que les gélules de PYLERA et ce, tout au long de votre traitement par PYLERA, car le mode d'action de PYLERA pourrait en être modifié.

Ne buvez pas **d'alcool** au cours du traitement par PYLERA et pendant au moins 24 heures après la fin du traitement. La consommation d'alcool pendant le traitement par PYLERA peut occasionner des effets indésirables, comme des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales (crampes d'estomac), des bouffées de chaleur et des maux de tête.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas PYLERA si vous êtes enceinte (ou si vous pensez l'être) ou si vous envisagez une grossesse au cours du traitement.

Si vous découvrez une grossesse au cours du traitement par PYLERA, informez-en votre médecin.

N'allaites pas pendant un traitement par PYLERA, car une petite quantité des composants de ce médicament peuvent passer dans le lait maternel.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas et n'utilisez pas certains outils ou machines en cas de vertiges, somnolence, crises (convulsions) ou en cas d'atteinte passagère de la vision (vision trouble ou double).

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule :

PYLERA contient du lactose qui est un type de sucre. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

PYLERA contient environ 96 mg de potassium par dose. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

3. COMMENT PRENDRE PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule ?

Instructions pour un bon usage

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin.

PYLERA doit être pris avec un médicament appelé oméprazole.

En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Adultes et personnes âgées

Prenez 3 gélules de PYLERA après le petit déjeuner, 3 gélules après le déjeuner, 3 gélules après le dîner et 3 gélules au coucher (de préférence avec un encas), soit un total de 12 gélules par jour.

Avalez les gélules telles quelles avec un grand verre d'eau pour éviter toute irritation de la gorge.

Il est important de terminer le cycle complet du traitement (10 jours) et de prendre les 120 gélules prévues.

Prenez également une gélule/un comprimé d'oméprazole de 20 mg avec la prise de PYLERA du matin et du soir (au total, 2 gélules/comprimés d'oméprazole par jour).

Schéma posologique quotidien de PYLERA

Heure de la prise	Nombre de gélules de Pylera	Nombre de gélules/comprimés d'oméprazole
Après le petit-déjeuner	3	1
Après le déjeuner	3	0
Après le dîner	3	1
Au moment du coucher (de préférence avec un encas)	3	0

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de PYLERA que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris plus de PYLERA que la prise journalière recommandée, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche. Emportez avec vous le flacon contenant toutes les gélules restantes. Ainsi, le médecin sera en mesure de savoir la quantité de PYLERA que vous avez prise.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre PYLERA :

Si vous oubliez une prise de PYLERA, prenez-la dès que possible. Cependant, si vous êtes proche de la prise suivante, ne prenez pas celle que vous avez oubliée. Pas de prise double pour compenser celle que vous avez oubliée de prendre.

Si vous oubliez plus de 4 prises de PYLERA consécutives (1 jour de traitement), contactez votre médecin.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre PYLERA avant la fin du traitement :

Il est important de poursuivre le traitement dans son intégralité sans l'interrompre, même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours.

Si vous arrêtez de prendre PYLERA trop tôt, il est possible que votre infection ne soit pas totalement guérie et que les symptômes réapparaissent ou s'aggravent. Vous pourriez développer une résistance à la tétracycline et/ou au métronidazole (antibiotiques).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, PYLERA est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Arrêtez de prendre PYLERA et contactez votre médecin ou dirigez-vous immédiatement à l'hôpital si vous remarquez la survenue d'un des effets suivants :

- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, pouvant empêcher une déglutition ou une respiration normale,
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons (urticaire).

Ces effets peuvent correspondre à une réaction allergique.

Autres effets indésirables possibles

Effets indésirables très fréquents (concernent plus d'1 patient sur 10) :

- modifications de la consistance et/ou de la couleur des selles (selles noires)
- diarrhée
- nausées
- mauvais goût ou goût métallique dans la bouche

Effets indésirables fréquents (concernent plus d'1 patient sur 100) :

- douleurs abdominales
- constipation
- bouche sèche
- vomissements
- flatulences
- maux de tête
- sensation de faiblesse
- sensation de manque d'énergie ou fatigue
- mal-être général
- infection vaginale – les symptômes incluent démangeaisons et irritation de la zone génitale, sensations de brûlure ou pertes vaginales jaunâtres/blanches
- les analyses de sang peuvent montrer une augmentation des enzymes hépatiques (transaminases)
- urines de couleur sombre
- perte ou diminution de l'appétit
- vertiges/étourdissements
- somnolence
- problèmes cutanés (rougeurs)

Effets indésirables peu fréquents (concernent plus d'1 patient sur 1 000) :

- réaction allergique au médicament (les symptômes incluent un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge pouvant occasionner des difficultés à la déglutition ou à la respiration et/ou une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons (urticaire),
- ballonnements,
- éructations,
- plaie ouverte dans la bouche (ulcère buccal),
- modification de la couleur de la langue (langue noire),
- gonflement de la langue,
- douleur/gêne dans la poitrine,
- infections par des levures (candida) pouvant se produire au niveau de la bouche (les symptômes incluent l'apparition de taches blanches dans la bouche) ou des parties génitales (les symptômes incluent de fortes démangeaisons, une sensation de brûlure, des douleurs),
- engourdissement,
- picotement, fourmillement,
- tremblements,
- anxiété, déprime ou problèmes de sommeil,
- troubles de la mémoire,
- problèmes cutanés (démangeaisons ou urticaire),
- vision trouble,
- vertiges (tête qui tourne)

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser PYLERA après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et l'humidité.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule ?

La substance active est :

Chaque gélule contient 140 mg de sous-citrate de bismuth potassique (équivalent à 40 mg d'oxyde de bismuth), 125 mg de métronidazole et 125 mg de chlorhydrate de tétracycline.

Les autres composants sont :

stéarate de magnésium (E572), lactose monohydraté, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), gélatine et de l'encre pour impression à base de gomme laque, propylène glycol et oxyde de fer rouge (E172).

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, gélule et contenu de l'emballage extérieur ?

PYLERA se présente sous la forme de gélule oblongue, blanche, opaque portant le logo d'AXCAN Pharma imprimé sur le corps et « BMT » imprimé en rouge sur la coiffe. Chaque gélule renferme une poudre blanche, ainsi qu'une autre gélule blanche, opaque, plus petite contenant une poudre jaune.

Les gélules de PYLERA sont disponibles en flacon en polyéthylène à haute densité de 120 gélules.

Le dessiccant (gel de silice) et le coton servent à garantir l'étanchéité du flacon. Ne pas avaler le dessiccant ou le coton.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

AXCAN PHARMA SAS
ROUTE DE BU
78550 HOUDAN

Exploitant

AXCAN PHARMA SAS
ROUTE DE BU
78550 HOUDAN

Fabricant

AXCAN PHARMA SAS
ROUTE DE BU
78550 HOUDAN

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

[à compléter par le titulaire]

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.