

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Pylera 140 mg/125 mg/125 mg kapslar.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 140 mg vismutsubcitratkalium (motsvarande 40 mg vismutoxid), 125 mg metronidazol och 125 mg tetracyklinhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje kapsel innehåller 61 mg laktosmonohydrat och 32 mg kalium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

Avlång, vit, ogenomskinlig kapsel märkt med "BMT" i röd färg på överdelen. Den innehåller ett vitt pulver samt en mindre vit, ogenomskinlig kapsel som innehåller ett gult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

I kombination med omeprazol är Pylera indicerat för eradikering av *Helicobacter pylori* samt för att förebygga återfall av peptiska sår hos patienter med aktivt sår eller historik av sår associerade med *H. pylori*.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Varje dos av Pylera innehåller 3 identiska hårda kapslar. Varje dos ska tas 4 gånger om dagen: 3 kapslar efter frukost, 3 kapslar efter lunch, 3 kapslar efter kvällsmåltiden och 3 kapslar vid sänggåendet (helst efter ett mellanmål), totalt 12 kapslar per dag under en period av 10 dagar. En kapsel/tablett omeprazol 20 mg ska tas två gånger om dagen tillsammans med Pylera vid frukost och kvällsmåltiden, under hela behandlingsperioden på 10 dagar.

Tabell 1 Doseringsschema för Pylera

Tid för dosering	Antal kapslar med Pylera	Antal kapslar/tabletter med omeprazol
Efter frukost	3	1
Efter lunch	3	0
Efter kvällsmåltiden	3	1
Vid sänggåendet (helst efter ett mellanmål)	3	0

Missade doser kan kompenseras genom att förlänga det normala doseringsschemat utöver 10 dagar tills hela läkemedelsmängden har konsumerats. Patienter ska inte ta två doser samtidigt. Om fler än

4 på varandra följande doser (1 dag) missas, ska den förskrivande läkaren kontaktas.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Pylera är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4). Säkerhet och effekt av Pylera hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion har inte utvärderats.

Äldre personer

Erfarenheten hos äldre personer är begränsad. Vid förskrivning av Pylera till denna patientgrupp bör den högre prevalensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion, liksom förekomsten av samtidiga sjukdomar och samtidig användning av flera läkemedel beaktas.

Pediatrisk population

Pylera är kontraindicerat för barn under 12 år (se avsnitt 4.3) och rekommenderas inte för barn i åldrarna 12 till 18 år.

Administreringssätt

För oral användning. Kapslarna ska sväljas hela och får inte öppnas. Pylera och omeprazol ska tas efter en måltid i sittande läge med ett helt glas vatten (250 ml), särskilt i samband med dosen vid sänggåendet, för att minska risken för sår i matstrupen orsakad av tetracyklinhydroklorid (se avsnitt 4.8).

Patienter ska inte lägga sig ner omedelbart efter intag av Pylera och omeprazol.

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet och amning
- Pediatrisk population (upp till 12 år)
- Nedsatt njur- eller leverfunktion
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, andra nitroimidazolderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med Cockaynes syndrom (se avsnitt 4.8)

4.4 Varningar och försiktighet

Sällsynta fall av encefalopati har rapporterats i samband med långvarig behandling med höga doser av olika vismutinnehållande preparat. Tillstånden har varit reversibla efter avslutad behandling. Dessutom har mycket sällsynta fall av encefalopati rapporterats i samband med metronidazol (se avsnitt 4.8.c). Efter marknadsgodkännande har fall av encefalopati i samband med användning av Pylera rapporterats.

Perifer neuropati har rapporterats hos patienter som fått metronidazol, vanligtvis under längre perioder. Fall av perifer neuropati har även rapporterats i samband med användning av Pylera. Om onormala, neurologiska symtom uppträder krävs omedelbar utsättning av Pylera. Pylera ska administreras med försiktighet till patienter med sjukdomar i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8).

Oral candidos, vulvovaginit och analklåda, huvudsakligen orsakade av överväxt med *Candida albicans*, kan uppträda under behandling med tetracyklin och kan kräva behandling med antimykotikum. Det kan förekomma associerad överväxt av resistent koliforma organismer, såsom *Pseudomonas spp.* och *Proteus spp.*, vilket kan orsaka diarré. Mer allvarliga tillstånd, såsom enterokolit orsakad av superinfektion med resistent stafylokocker och pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridioides difficile*, har ibland rapporterats vid användning av tetracyklin. Vid superinfektion ska Pylera sättas ut och lämplig behandling påbörjas (se avsnitt 4.8).

Fotosensibilisering manifesterat som brännskador orsakade av solen, har observerats hos vissa individer som tar tetracykliner. Patienter som kan komma att exponeras för direkt solljus eller ultraviolett

strålning bör informeras om att denna reaktion kan förekomma vid behandling med tetracykliner. Behandlingen ska avbrytas vid första tecken på erytem.

Det är rekommenderat att tillföra tillräckliga mängder vätska, särskilt vid kväldsdosen av tetracyklinhydroklorid, för att minska risken för esofagit och ulceration (se avsnitt 4.8).

Metronidazol ska användas med försiktighet hos patienter med tecken på eller historik av bloddyskrasi. Lindrig leukopeni har observerats i sällsynta fall vid långvarig användning av metronidazol (se avsnitt 4.8).

Dosen av orala antikoagulantia, såsom warfarin, kan behöva minskas under behandling med Pylera (metronidazol kan förlänga protrombintiden). Protrombintiderna bör övervakas. Det finns ingen interaktion med heparin (se avsnitt 4.5). Omeprazol kan fördröja eliminationen av warfarin och en dosreduktion av warfarin kan vara nödvändig.

Förlängning av QT-intervallet har rapporterats när metronidazol administreras tillsammans med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, samt med läkemedel som kan leda till ökade plasmanivåer av dessa substanser på grund av läkemedelsinteraktion (se avsnitt 4.5).

Alkoholhaltiga drycker ska inte konsumeras under behandling med Pylera och i minst 24 timmar efter avslutad behandling (se avsnitt 4.5).

Pseudotumor cerebri (idiopatisk intrakraniell hypertension) hos vuxna har associerats med användning av tetracyklin. Vanliga kliniska symptom är huvudvärk och dimsyn. Även om detta tillstånd och relaterade symptom vanligtvis försvinner kort tid efter att behandling med tetracyklin avbryts, finns en risk för permanenta följsjukdomar (se avsnitt 4.8 och 4.5 för interaktion med retinoider).

Myasteniskt syndrom har i sällsynta fall rapporterats vid behandling med tetracyklin. Försiktighet bör iaktas hos patienter med myastenia gravis, vilka kan löpa risk att förvärra tillståndet (se avsnitt 4.8).

Samtidig användning av tetracyklin och metoxifluran har rapporterats kunna resultera i dödlig njurtoxicitet. Användning av metoxifluran hos patienter som tar Pylera bör därför undvikas.

Pylera innehåller cirka 96 mg kalium per dos (3 kapslar med 32 mg kalium vardera). Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

Den innehåller även laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Vismut absorberar röntgenstrålning och kan interferera med röntgendiagnostiska undersökningar i mag-tarmkanalen.

Vismut kan orsaka en tillfällig och ofarlig mörkfärgning av avföringen. Detta interfererar dock inte med standardtester för ockult blod.

Metronidazol kan interferera med vissa typer av bestämningar av serumkemiska värden, såsom aspartataminotransferas (ASAT, SGOT), alaninaminotransferas (ALAT), laktatdehydrogenas (LDH), triglycerider och glukoskinas. Värden på noll kan observeras. Samtliga analyser där interferens har rapporterats involverar enzymatisk koppling av analysen till oxidation-reduktion av nikotinamid (NAD). Interferensen beror på likheten i absorbanstoppar för NADH (340 nm) och metronidazol (322 nm) vid pH 7.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts med Pylera. I följande avsnitt beskrivs de interaktioner som observerats med de olika innehållsämnen i Pylera enligt respektive produktresumé eller i publicerad litteratur.

Behovet av andra samtidigt givna läkemedel hos patienter som får Pylera bör kontrolleras före behandling. Även om ingen specifik interaktion med kombinationen har upptäckts, löper patienter som tar ett stort antal samtidigt läkemedel i allmänhet högre risk att drabbas av biverkningar och bör därför behandlas med försiktighet.

Interaktioner med vismut

Ranitidin främjar absorptionen av vismut. Omeprazol ökar

absorptionen av vismut.

Det är därför rekommenderat att man tar Pylera och omeprazol efter måltid för att minska absorptionen av vismut.

Interaktioner med metronidazol

Litium

Baserat på ett fåtal fall kan metronidazol utlösa tecken på litiumtoxicitet hos patienter som behandlas med höga doser litium. Strikt övervakning av litiumnivåer är rekommenderat för dessa patienter.

Alkohol/disulfiram

Metronidazol har en väldokumenterad disulfiramliknande reaktion med alkohol (bukkramp, illamående, kräkningar, huvudvärk, ansiktsrodnad). Psykotiska reaktioner har rapporterats hos patienter med alkoholmissbruk som använder metronidazol och har använt disulfiram under de senaste två veckorna.

Antikoagulantia

Metronidazol har rapporterats kunna potentiera den antikoagulerande effekten av warfarin och andra orala kumarinantikoagulantia, vilket resulterar i en förlängning av protrombintiden. Det rekommenderas därför att antikoagulantidosen övervakas och vid behov justeras under behandling med Pylera.

Fenytoin, fenobarbital

Samtidig administrering av läkemedel som inducerar mikrosomala leverenzym, såsom fenytoin eller fenobarbital, kan påskynda eliminationen av metronidazol, vilket kan resultera i minskade plasmanivåer. Nedsatt clearance av fenytoin har också rapporterats i sådana situationer. Den kliniska signifikansen av minskad systemisk exponering för metronidazol är okänd, eftersom det relativa bidraget av systemisk kontra lokal antimikrobiell aktivitet mot *Helicobacter pylori* inte har fastställts.

5-Fluorouracil

Metronidazol minskar clearance av 5-fluorouracil och kan därför resultera i ökad toxicitet av 5-fluorouracil.

Ciklosporin

Patienter som behandlas med ciklosporin löper risk för förhöjda serumnivåer av ciklosporin. Serumciklosporin och serumkreatinin ska övervakas noggrant när samtidig administrering är nödvändig.

Busulfan

Metronidazol kan öka plasmanivåer av busulfan, vilket kan leda till allvarlig busulfantoxicitet.

Samtida läkemedel som förlänger QT-intervallet och vars metabolism kan hämmas av metronidazol:

Kombinationen av metronidazol och substanser som metaboliseras av CYP3A4 eller CYP2C9 och som förlänger QT-intervallet bör undvikas (t.ex. ondansetron, amiodaron, metadon, domperidon).

Interaktioner med tetracyklin

Metoxifluran

Samtidig användning av tetracyklin och metoxifluran har rapporterats kunna leda till dödlig njurtoxicitet.

Antikoagulantia

Tetracyklin har visat minska protrombinaktiviteten i plasman. När behandling med Pylera påbörjas bör därför antikoagulantibehandlingen kontrolleras med frekventa intervall och antikoagulantidosen justeras vid behov.

Penicillin

Eftersom bakteriostatiska läkemedel, såsom tetracykliner, kan interferera med penicillinets bakteriedödande effekt, är det inte rekommenderat att administrera dessa läkemedel samtidigt.

Antacida, järnpreparat och mejeriprodukter

Absorption av tetracyklin försämras av antacida som innehåller aluminium, kalcium eller magnesium, preparat som innehåller järn, zink eller natriumbikarbonat samt mejeriprodukter. Den kliniska signifikansen av minskad systemisk exponering för tetracyklin är okänd, eftersom det inte har fastställts i vilken utsträckning den antimikrobiella effekten mot *Helicobacter pylori* beror på systemisk respektive lokal verkan. Dessa produkter ska därför inte användas samtidigt med Pylera.

Retinoider

En ökad incidens av idiopatisk intrakraniell hypertension har rapporterats när retinoider och tetracykliner ges tillsammans. Sådan användning bör därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Överväg att avbryta behandling med retinoider under den korta tid som behandling med Pylera pågår.

Atovakvon

Tetracyklin kan minska plasmakoncentrationerna av atovakvon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Baserat på erfarenhet från människa orsakar tetracyklinhydroklorid (ett innehållsämne i Pylera) effekter på tänder och skelettutveckling när det ges under graviditet.

Pylera är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Det

finns inga data från användning av Pylera hos gravida kvinnor.

Det finns inga djurdata avseende effekterna av vismutsubcitratkalium. Djurstudier är otillräckliga i avseende på effekterna av kolloidalt vismutsubcitrat (kolloidalt vismutsubcitrat liknar vismutsubcitratkalium i termer av fysikalisk-kemiska, strukturella, biologiska (*in vitro*) och farmakokinetiska egenskaper) och metronidazol när det gäller reproduktionstoxicitet.

Fertilitet

Djurstudier med metronidazol och tetracyklinhydroklorid (innehållsämnen i Pylera) har visat på nedsatt fertilitet hos män. Det finns inga djurdata avseende effekterna av vismutsubcitratkalium. Djurstudier är otillräckliga i avseende på effekterna av kolloidalt vismutsubcitrat (kolloidalt vismutsubcitrat liknar vismutsubcitratkalium i termer av fysikalisk-kemiska, strukturella, biologiska (*in vitro*) och farmakokinetiska egenskaper) och metronidazol när det gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Amning

Metronidazol utsöndras i bröstmjolk i koncentrationer liknande de som återfinns i plasma.

Det är okänt om vismutsubcitratkalium eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Tetracyklinhydroklorid utsöndras i bröstmjolk och påverkan på tänder har observerats hos

ammande nyfödda/spädbarn till kvinnor som behandlades med tetracyklinhydroklorid. Pylera är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner förväntas inte påverkas utifrån de kända farmakodynamiska egenskaperna hos de innehållsämnen som Pylera består av. Kliniska studier för att dokumentera frånvaron av sådana effekter har dock inte genomförts.

Krampanfall och yrsel har rapporterats hos patienter som behandlats med metronidazol. Pseudotumor cerebri (idiopatisk intrakraniell hypertension) hos vuxna har associerats med användning av tetracyklin, vars kliniska symtom inkluderar övergående dimsyn (se avsnitt 4.8). Patienterna bör varnas för risken för dessa biverkningar och rådas att inte köra bil eller använda maskiner om sådana symtom uppträder.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som rapporterats med Pylera i kombination med omeprazol under kontrollerade kliniska prövningar överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för vismutsubcitratkalium, metronidazol och tetracyklinhydroklorid när de gavs som separata produkter.

De vanligast rapporterade biverkningarna (mycket vanliga) vid behandling med Pylera är, i fallande ordning efter frekvens: onormal avföring, diarré, illamående och dysgeusi (inklusive metallsmak).

Allvarliga kutana biverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom; potentiellt livshotande) har rapporterats i samband med användning av Pylera samt de enskilda substanserna metronidazol och tetracyklin. Förekomst av allvarliga kutana biverkningar kräver omedelbar utsättning av Pylera.

Pseudomembranös kolit (*Clostridioides difficile*-kolit) och perifer neuropati har rapporterats vid behandling med Pylera (se avsnitt 4.4).

b. Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna presenteras utifrån samlade data från tre kontrollerade fas III-studier (540 patienter som exponerats för Pylera) och rapporter efter marknadsgodkännande (inklusive spontana rapporter, regulatoriska rapporter och litteraturreferenser).

Biverkningarna är rangordnade efter frekvens, i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem Föredragen term	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Vaginal infektion	Candidos, oral candidos, vulvovaginal candidos	Pseudomembranös kolit
Immunsystemet			Överkänslighet	

Metabolism och nutrition		Anorexi, minskad aptit		
Klassificering av organsystem Föredragen term	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Ingen känd frekvens
Psykiatriska tillstånd			Ångest, depression, insomni	
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi (inklusive metallisk smak*)	Huvudvärk, yrsel, sömnhighet	Hypestesi, parestesi, amnesi, tremor	Perifer neuropati, aseptisk meningit; cerebellärt syndrom
Ögon			Dimsyn	
Öron- och balansorgan			Vertigo	
Magtarmkanalen	Diarré, illamående, onormal avföring (inklusive svart avföring*)	Kräkningar, buksmärtor (inklusive övre buksmärtor), dyspepsi, förstoppning, muntorrhet, flatulens	Tungödem, munsår, stomatit, utspänd buk, eruktation, missfärgad tunga	
Lever och gallvägar		Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas		
Hud och subkutan vävnad		Utslag (inklusive makulopapulösa utslag, kliande utslag)	Urtikaria, klåda	Blåsor, hudexfoliering, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Njurar och urinvägar		Kromaturi		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteniska tillstånd**	Bröstsmärta, obehag i bröstet	

c. Beskrivning av vissa biverkningar

Svart avföring och missfärgning av tungan kan förekomma vid användning av vismutföreningar på grund av omvandling till vismutsulfid i mag-tarmkanalen. Stomatit har tillskrivits vismutsalter men har också rapporterats vid användning av metronidazol.

Liksom andra antimikrobiella medel kan tetracyklin leda till utveckling av superinfektioner. Candidos (oral och vulvovaginal) beror troligen på tetracyklin.

Yrsel, dysgeusi, huvudvärk och kromaturi (mörkfärgning av urinen) kan med största sannolikhet hänföras till metronidazol.

Reversibla och övergående förhöjningar av transaminaser har observerats i kliniska studier med Pylera.

Cerebellärt syndrom (t.ex. ataxi, dysartri, gångsvårigheter, nystagmus och tremor) har observerats vid behandling med Pylera och kan läka ut vid utsättning av läkemedlet.

Andra viktiga biverkningar från märkningen för de enskilda innehållsämnen i Pylera

Biverkningar som rapporterats förekomma med vismutföreningar

- Encefalopati var förknippad med användning av höga doser av olika vismutsalter under en längre tidsperiod.

Biverkningar som rapporterats förekomma med metronidazol

- Reversibel leuko-neutropeni vid långvarig behandling; i sällsynta fall, reversibel trombocytopeni;
- Krampanfall har förknippats med behandling med metronidazol (vanligtvis vid höga doser eller hos patienter med nedsatt njurfunktion).
- Perifer neuropati har rapporterats hos patienter som fått metronidazol, vanligtvis under längre perioder. Att avbryta behandlingen med metronidazol eller sänka dosen resulterar vanligtvis i fullständig utläkning eller förbättring av neuropatin, men hos vissa patienter kan symtomen kvarstå trots dessa åtgärder.
- Anafylaxi, dysuri, cystit, inkontinens, pankreatit och pseudomembranös enterokolit.
- Mycket sällsynta fall av encefalopati, kolestatisk hepatit och gulsot har rapporterats med metronidazol.
- Fall av allvarlig irreversibel levertoxicitet/akut leversvikt, inklusive fall med dödlig utgång med mycket snabbt inträde efter start av systemisk behandling med metronidazol, har rapporterats hos patienter med Cockaynes syndrom (se avsnitt 4.3).

Biverkningar som rapporterats förekomma med tetracyklinhydroklorid

- Pseudomembranös kolit orsakad av överväxt av *Clostridioides difficile* är en potentiell komplikation vid användning av tetracyklin; Andra superinfektioner kan förekomma, precis som med andra antibiotika.
- I vissa fall rapporterades leversvikt hos patienter som fick stora doser tetracyklin och hos patienter med nedsatt njurfunktion.
- Njurdysfunktion har rapporterats vid behandling med tetracyklin, särskilt förvärrad dysfunktion hos patienter med tidigare nedsatt njurfunktion. Dessa effekter är relaterade till dosen. Akut njursvikt och interstitiell nefrit har förekommit i sällsynta fall.
- Permanent missfärgning av tänderna kan förekomma under tandutvecklingen. Emaljhypoplasi har också rapporterats.
- Esofagusulceration har rapporterats vid behandling med tetracyklin, särskilt när kapslar eller tabletter intagits med otillräckligt mängd vatten i samband med sänggåendet.
- Vid behandling med tetracyklin har sällsynta fall av hemolytisk anemi, trombocytopeni, trombocytopen purpura, neutropeni och eosinofili rapporterats.
- Pseudotumor cerebri (idiopatisk intrakraniell hypertension) har rapporterats hos vuxna

som fått tetracyklin; utbuktande fontaneller har rapporterats hos spädbarn som behandlats med tetracyklin.

- Ökad muskelsvaghet (myastent syndrom) har ibland rapporterats vid behandling med tetracyklin hos patienter med myastenia gravis.
- Fotosensibilisering, som har rapporterats med de flesta tetracyklinantibiotika, förekommer i mycket sällsynta fall med tetracyklin. Reaktionen tycks snarare vara fototoxisk än fotoallergisk. Parestesi kan vara ett tidigt tecken på förestående fototoxicitet.
- Faryngit, anafylaxi, exfoliativ dermatit och pankreatit.

d. Pediatrisk population

Pylera är kontraindicerat hos patienter yngre än 12 år och ska inte ges till barn i åldrarna 12 till 18 år.

e. Andra särskilda patientgrupper

Äldre personer

Erfarenheten hos äldre personer är begränsad. Inga specifika säkerhetsproblem har identifierats.

Nedsatt leverfunktion

I kliniska studier med Pylera har övergående milda till måttliga ökningar av leverenzymmer observerats. Pylera är kontraindicerat hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Pylera är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Ingen njursvikt har tillskrivits Pylera i kliniska studier.

f. Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I händelse av en överdos ska patienten kontakta läkare, giftinformationscentral eller akutmottagning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kombinationer för eradikering av *Helicobacter pylori*, ATC-kod: A02BD08

Pylera är en fast trippelkombination i kapselform som innehåller vismutsubcitratkalium, metronidazol och tetracyklinhydroklorid för eradikering av *H. pylori* i kombination med omeprazol (fyrekombinationsbehandling).

Verkningsmekanism

Vismut

De exakta verkningsmekanismerna för vismut vid behandling av *H. pylori*-infektioner är fortfarande okända. Det tycks vara relaterat till direkt toxisk verkan på membranfunktionen, inhibering av protein-

och cellväggssyntesen, inhibering av ureasenzym, förhindrar cytoadhesion, ATP-syntes samt icke-selektiv kompetitiv interferens av järntransporten.

Metronidazol

Den antimikrobiella verkningsmekanismen för metronidazol beror på reduktionen av dess nitrogrupp av nitroreduktas och andra reduktaser till nitroanjonradikaler. Dessa radikaler skadar bakteriernas DNA, vilket i slutändan leder till celledöd.

Tetracyklin

Tetracyklin binder specifikt till 30S-ribosomen och förhindrar tillgång av tRNA till mRNA-ribosomkomplexet och interfererar därmed med proteinsyntesen.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Vismut

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande för vismutsubcitrat har inte fastställts.

Metronidazol

Effekten är huvudsakligen beroende av $C_{\max}$ (maximala koncentration i serum): förhållandet mellan MIC (minsta inhibitoriska koncentrationen) för patogenen och AUC (arean under kurvan): MIC-förhållande för patogenen.

Tetracyklin

Effekten är huvudsakligen beroende av AUC (arean under kurvan): MIC-förhållandet för patogenen.

Resistensekanism(er)

Vismut

Resistens mot vismut bland gramnegativa bakterier har visat sig vara beroende av järn och dess upptag. Resistens mot vismutens inhiberande effekt är omvänt relaterad till järnkoncentrationen och är starkt beroende av järntransportmekanismer.

Metronidazol

Helicobacter pylori-resistens är relaterad till mutationer i den NADPH-nitroreduktaskodande genen. Dessa mutationer förhindrar att nitrodelen av metronidazol reduceras av nitroreduktas.

Tetracyklin

De tre huvudsakliga resistensmekanismerna som har beskrivits är:

- Minskad ackumulering av tetracyklin till följd av antingen minskat antibiotikainflöde eller förvärv av en energiberoende effluxmekanism,
- Minskad tillgång av tetracyklin till ribosomen på grund av närvaron av ribosomskyddsproteiner, samt
- Enzymatisk inaktivering av tetracykliner.

Det finns en fullständig korsresistens mellan metronidazol och andra imidazoler samt mellan tetracyklin och andra tetracykliner.

Brytpunkter

Vismut

Artspecifika brytpunkter för vismut och *H. pylori* inte har fastställts av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Metronidazol

Testning av metronidazol utförs med hjälp av den vanliga spädningsserien. Följande lägsta inhibitoriska koncentrationer har fastställts för känsliga och resistenta mikroorganismer för metronidazol:

Brytpunkter enligt EUCAST:

Art	Känsliga	Resistenta
<i>Helicobacter pylori</i>	$\leq 4,0$ mg/l	$> 4,0$ mg/l

* Baserat huvudsakligen på serumfarmakokinetik

Tetracyklin

Artrelaterade brytpunkter för tetracyklin och *H. pylori* inte har fastställts av EUCAST. Däremot har en brytpunkt för resistens för tetracyklin och *H. pylori* på 4 mg/l har använts.

Prevalens av förvärvad resistens

Prevalensen av resistens varierar geografiskt och med tiden för *Helicobacter pylori*. Data om lokal resistensinformation är därför önskvärda, särskilt för att säkerställa adekvat behandling av allvarliga infektioner. Om den lokala resistenssituationen gör att effekten av Pylera ifrågasätts, bör terapeutisk expertrådgivning sökas. Särskilt i fall av allvarlig infektion eller misslyckad behandling bör en mikrobiologisk diagnos ställas som bekräftar mikroorganismen och dess känslighet för de aktiva ingredienserna i Pylera.

För närvarande bedöms resistensgraden hos *Helicobacter pylori* när det gäller tetracyklin vara mindre än 5 %, medan resistensgraden för metronidazol ligger mellan cirka 30 % och 50 %. Kliniska data visar en liten minskning av eradikeringsgraden av *H. pylori* efter behandling med Pylera hos patienter med metronidazolresistenta stammar.

Klinisk effekt och säkerhet

Två jämförande studier har genomförts, en i Europa (pivotal) och en i USA (stödande), där Pylera i kombination med omeprazol i 10 dagar jämfördes med standardbehandlingen omeprazol, amoxicillin och klaritromycin (OAC) i 7 respektive 10 dagar. Båda studierna var öppna, randomiserade, aktivt kontrollerade parallellgruppsstudier med "non-inferiority"-design och inkluderade försökspersoner med bekräftad *H. pylori*-infektion. Resultaten är sammanfattade i tabellen nedan. Följsamheten var över 95 % i båda behandlingsgrupperna i båda studierna.

För att utvärdera effekten av antibiotikaresistens togs biopsier för odling och resistens hos bakteriestammarna mot klaritromycin, och metronidazol testades. Den minsta inhibitoriska koncentrationen (MIC) som definierar sensitivitet var ≤ 8 µg/ml för metronidazol och < 1 µg/ml för klaritromycin. Resultaten indikerar att Pylera är effektivt oavsett om bakteriestammen är resistent mot metronidazol eller klaritromycin.

Ulcus påverkan på behandlingseffekten utvärderades också i den pivotala europeiska studien. Effektiviteten av Pylera var likartad hos de patienter som hade aktuell eller tidigare historik av peptiska sår jämfört med de utan.

Eradikeringsgrad i kontrollerade studier med Pylera kapslar (ITT & PP)								
	ITT/MITT				PP			
	Pivotal studie för EU		Understödande studie		Pivotal studie för EU		Understödande studie	
Behandlingar	Pylera + Omeprazol	OAC	Pylera + Omeprazol	OAC	Pylera + Omeprazol	OAC	Pylera + Omeprazol	OAC
Behandlingens varaktighet	10 dagar	7 dagar	10 dagar	10 dagar	10 dagar	7 dagar	10 dagar	10 dagar
Antal bedömningsbara patienter för ITT/MITT/PP	218	222	138	137	178	161	120	124

Eradikerade, 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%)
Eradikeringsgrad hos patienter med peptisk ulcus	18/20 (90,0%)	18/29 (62,1%)	ND	ND	18/19 (94,7%)	15/18 (83,3%)	ND	ND
Eradikeringsgrad vid dyspepsi utan peptisk ulcus	155/196 (79,1%)	103/189 (54,5%)	ND	ND	147/158 (93,0%)	95/141 (67,4%)	ND	ND

Eradikeringsgrad för:								
Resistent mot 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
Känslig mot 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
Resistent mot klaritromycin	33/38 (86,8%)	2/29 (6,9%)	ND	3/14 (21,4%)	30/33 (90,9%)	2/25 (8,0%)	ND	3/13 (23,1%)
Känslig mot klaritromycin	108/133 (81,2%)	99/145 (68,3%)	ND	93/101 (92,1%)	106/112 (94,6%)	90/106 (84,9%)	ND	88/93 (94,6%)
ITT = Avsikt att behandla. MITT = Modifierad avsikt att behandla. ND = Ej bestämt. PP = Per protokoll ^a Saknade värden imputerades som icke-eradikering. ^b Analys av observerade fall.								

Säkerhetsdata från dessa studier ingår i den sammanställda informationen i avsnitt 4.8.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har beviljat undantag från kravet att genomföra studier med Pylera på alla grupper inom den pediatrika populationen med hänvisning till att den specifika läkemedelsprodukten sannolikt inte är säker (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vismutsubcitratkalium (vismut)

Vismutsubcitratkalium har en relativt lång halveringstid för elimination i plasma och blod, varför ackumulering observeras efter fyra upprepade doser av Pylera, administrerat samtidigt med omeprazol 20 mg två gånger dagligen i 10 dagar. Steady state-koncentrationer av vismut i plasma och blod uppnåddes i allmänhet vid dag 4. Genomsnittliga steady state-koncentrationer av vismut i plasma och i blodet på dag 10 var under 50 µg/l hos samtliga försökspersoner. Plasma- och blodkoncentrationer av vismut över 50 µg/l observerades dock sporadiskt hos en andel av försökspersonerna (12 respektive 8 av 28 försökspersoner för plasma- och blodkoncentrationer), och där nivåerna var över 100 µg/l hos två försökspersoner (en försöksperson för både blod och plasma samt en försöksperson för enbart plasma), även om de förhöjda nivåerna var övergående och observerades under mindre än en timme vid varje tillfälle.

Det fanns inga märkbara skillnader mellan plasma- och blodkoncentrationerna av vismut vid varje provtagningstillfälle fram till dag 10 av doseringen och vid steady state på dag 10, vilket visar på distribution av vismut till blodcellerna. Den uppenbara terminala halveringstiden för eliminering ($T_{1/2el}$) för vismut i plasma uppskattades till mellan 21 och 90 timmar. Jämförelsevis, på grund av den möjliga associationen av vismut och blodceller, var $T_{1/2el}$ för vismut i blod längre (uppskattningsvis mellan 192 och 605 timmar hos enskilda försökspersoner).

Metronidazol

Efter oral administrering absorberas metronidazol väl, och maximal plasmakoncentration inträffar mellan 1 och 2 timmar efter administrering. Plasmakoncentrationerna av metronidazol är proportionella mot den administrerade dosen, där oral administrering av 500 mg ger en maximal plasmakoncentration på cirka 12 µg/ml.

Metronidazol uppträder i plasma huvudsakligen som oförändrad förening med mindre mängder av metaboliten 2-hydroximetyl närvarande. Mindre än 20 % av det cirkulerande metronidazol är bundet till plasmaproteiner. Metronidazol förekommer också i cerebrospinalvätska, saliv och bröstmjolk i koncentrationer liknande de som finns i plasma.

Den genomsnittliga halveringstiden för elimination av metronidazol hos friska frivilliga är 8 timmar. Den

huvudsakliga eliminationsvägen för metronidazol och dess metaboliter sker via urinen (60 % till 80 % av dosen), där fecal utsöndring står för 6 % till 15 % av dosen. De metaboliter som återfinns i urinen är främst resultatet av sidokedjeoxidation [1-(β -hydroxyetyl), 2-hydroximetyl-5-nitroimidazol och 2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl-ättiksyra] och glukuronidering, där oförändrat metronidazol står för cirka 20 % av den totala summan. Renal clearance för metronidazol är cirka 10 ml/min/1,73 m³.

Försämrad njurfunktion förändrar inte farmakokinetiken för metronidazol vid engångsdos. Hos patienter med försämrad leverfunktion är plasmaclearance av metronidazol sänkt.

Tetracyklinhydroklorid

Tetracyklin absorberas (60%-90%) i magen och övre tunntarmen. Förekomst av mat, mjölk eller katjoner kan avsevärt minska absorptionsgraden. I plasma är tetracyklin bundet till plasmaproteiner i varierande grad. Det koncentreras av levern i gallan och utsöndras i urin och avföring i höga koncentrationer i biologiskt aktiv form.

Tetracyklin distribueras till de flesta kroppsvävnader och kroppsvätskor. Det distribueras till gallan och genomgår varierande grader av enterohepatisk recirkulation. Tetracyklin tenderar att lokaliseras i tumörer, nekrotisk eller ischemisk vävnad, lever och mjälte och bilda tetracyklin-kalcium-ortofosfatkomplex vid platser för ny benbildning eller tandutveckling. Tetracyklin passerar lätt placentan och utsöndras i stora mängder i bröstmjölk.

Pylera kapslar

Den kliniska signifikansen av systemiska, jämfört med lokala, aktiva substanskoncentrationer för den antimikrobiella aktiviteten av Pylera mot *Helicobacter pylori* har inte fastställts. En jämförande biotillgänglighetsstudie av metronidazol (375 mg), tetracyklin (375 mg) och vismutsubcitratkalium (420 mg, motsvarande 120 mg vismut(III)oxid (Bi₂O₃)) administrerat som Pylera eller som tre separata kapselformuleringar som gavs samtidigt, genomfördes på friska, frivilliga män. De farmakokinetiska parametrarna för de enskilda aktiva substanserna var likartade när de administrerades som separata kapslar eller som Pylera.

De farmakokinetiska parametrarna för metronidazol, hydroklorid och vismut bestämdes också när Pylera administrerades under fastande förhållanden samt med föda. Föda minskade den systemiska absorptionen av alla tre substanserna i Pylera, där AUC-värdena för metronidazol, tetracyklinhydroklorid och vismut minskade med 6 %, 34 % respektive 60 %. Minskad absorption av alla tre substanserna i Pylera i närvaro av föda anses inte vara kliniskt signifikant. Den ökade ventrikelretentionstiden är sannolikt fördelaktig, eftersom den troligen förlänger exponeringen av *H. Pylori* för vismut, metronidazol och tetracyklinhydroklorid. Pylera ska ges efter måltid (frukost, lunch och kvällsmål) och vid sänggåendet (helst med ett mellanmål), i kombination med omeprazol två gånger om dagen (frukost och kvällsmål) (se avsnitt 4.2).

Omeprazol kapslar

Effekten av omeprazol på absorptionen av vismut utvärderades hos 34 friska frivilliga som fick Pylera (fyra gånger dagligen) med eller utan omeprazol (20 mg två gånger dagligen) i 6 dagar. I närvaro av omeprazol ökade absorptionen av vismut från Pylera signifikant jämfört med när inget omeprazol gavs. I frånvaro av omeprazol är C_{max} respektive AUC 8,1 (84 % CV) respektive 48,5 (28 % CV). Medan i närvaro av omeprazol är C_{max} respektive AUC 25,5 (69 % CV) respektive 140,9 (42 % CV). Koncentrationsberoende neurotoxicitet är associerad med långvarig användning av vismut och är inte troligt att inträffa vid kortvarig behandling eller vid steady state-blodkoncentrationer under 50 ng/ml. En försöksperson uppnådde tillfälligt en maximal vismutkoncentration (C_{max}) högre än 50 ng/ml (73 ng/ml) efter upprepad dosering av Pylera och omeprazol. Patienten uppvisade inga symtom på neurotoxicitet under studien. Det finns inga kliniska belägg som tyder på att kortvarig exponering för C_{max}-koncentrationer över 50 ng/ml är associerade med neurotoxicitet.

Påverkan av nedsatt njur- och leverfunktion vid exponering för Pylera har inte utvärderats, även om exponering för metronidazol och tetracyklinhydroklorid har studerats (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.4 och 4.8).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga icke-kliniska studier har utförts för att utvärdera effekten av kombinerad användning av vismutsubcitratkalium, tetracyklinhydroklorid och metronidazol.

Icke-kliniska data, där sådana finns tillgängliga, för kolloidalt vismutsubcitrat (som liknar vismutsubcitratkalium i fråga om fysikalisk-kemiska, strukturella, biologiska (MIC *in vitro*-studier) och farmakokinetiska egenskaper) visar inga specifika risker för människa baserat på studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet samt reproduktions- och utvecklingstoxicitet.

Icke-kliniska data, där sådana finns tillgängliga, för tetracyklinhydroklorid visar inga specifika risker för människa baserat på studier av toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogen potential.

Fertiliteten var nedsatt hos hanrättor (effekter på spermier och testiklar). Resultat från djurstudier tyder på att tetracyklin passerar placentan, finns i fostervävnader och kan ha toxiska effekter på det växande fostret (ofta relaterade till fördröjd skelettutveckling). Tecken på embryotoxicitet har också noterats hos djur som behandlats tidigt under dräktigheten. Tetracyklin utsöndras i mjölken hos digivande rättor.

Icke-kliniska data, där sådana finns tillgängliga, för metronidazol visar inga särskilda risker för människa baserat på studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering och genotoxicitet. Metronidazol har visat sig vara karcinogen hos möss och rättor. Fertiliteten var nedsatt hos hanmöss och hanrättor (effekter på spermier och testiklar). Metronidazol var inte teratogent hos möss, rättor eller kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat (E572)
Talk (E553b)
Laktosmonohydrat

Kapselhölje:
Titandioxid (E171)
Gelatin

Tryckfärg:
Röd järnoxid (E172)
Schellack
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Inte tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljus- och fuktkänslig.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnskyddande förslutning, rayonspole och torkmedel (kiselgel).
Förpackningsstorlek om 120 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller i hushållsavfall. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Dessa åtgärder bidrar till att skydda miljön.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 Boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

68779

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2026-06-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-04