

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Pylera 140 mg/125 mg/125 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält 140 mg Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (2:1:5) × 1,5 H₂O (entspricht 40 mg Bismut(III)-oxid), 125 mg Metronidazol und 125 mg Tetracyclinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 61 mg Lactose-Monohydrat und 32 mg Kalium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel (Kapsel)

Längliche, weiße, undurchsichtige Kapsel mit dem Aufdruck des Aptalis Pharma-Logos. Die Kappe trägt den Aufdruck „BMT“ in roter Schrift. Die Kapsel enthält ein weißes Pulver sowie eine kleinere weiße, undurchsichtige Kapsel, die ein gelbes Pulver enthält.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

In Kombination mit Omeprazol ist Pylera zur Eradikation von *Helicobacter pylori* sowie zur Prävention von rezidivierendem peptischem Ulcus bei Patienten mit durch *H. pylori* induzierten Ulcera (aktiv oder in der Vorgeschichte) indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Pylora-Dosis umfasst 3 identische Hartkapseln. Es ist viermal täglich eine Dosis einzunehmen: 3 Kapseln nach dem Frühstück, 3 Kapseln nach dem Mittagessen, 3 Kapseln nach dem Abendessen und 3 Kapseln vor dem Schlafengehen (vorzugsweise nach einem Imbiss), also insgesamt 12 Kapseln pro Tag über einen Zeitraum von 10 Tagen. Während der gesamten 10-tägigen Behandlung muss zweimal täglich eine Omeprazol 20 mg Kapsel/Tablette eingenommen werden, und zwar zusammen mit der nach dem Frühstück bzw. nach dem Abendessen eingenommenen Pylera-Dosis.

Tabelle 1

Tägliches Dosierungsschema für Pylera

Zeitpunkt der Dosierung	Anzahl der Pylera-Kapseln	Anzahl der Omeprazol-Kapseln/ Tabletten
Nach dem Frühstück	3	1
Nach dem Mittagessen	3	0
Nach dem Abendessen	3	1
Vor dem Schlafengehen (vorzugsweise nach einem Imbiss)	3	0

Vergessene Dosierungen können ausgeglichen werden, indem das normale Dosierungsschema über die vorgesehenen 10 Tage hinaus fortgeführt wird, bis alle Arzneimittel aufgebraucht wurden. Die Patienten dürfen nicht zwei Dosen auf einmal einnehmen. Werden mehr als 4 aufeinander folgende Dosierungen vergessen (1 Tag), sollte der behandelnde Arzt befragt werden.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist Pylera kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pylera bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist nicht beurteilt worden.

Ältere Menschen

Die Erfahrungen mit der Anwendung bei älteren Menschen sind begrenzt. Allgemein sollte bei der Verordnung von Pylera für diese Patientenpopulation die höhere Prävalenz von Funktionsstörungen der Leber, Nieren oder des Herzens sowie bestehende Begleiterkrankungen und die größere Anzahl begleitender medizinischer Therapien berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 12 Jahren ist Pylera kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3); für Kinder zwischen 12 und 18 Jahren wird Pylera nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Pylera und Omeprazol sind nach der Mahlzeit mit einem vollen Glas Wasser (250 ml) einzunehmen, um das Risiko einer Ösophagusulzeration durch Tetracyclinhydrochlorid zu verringern (siehe Abschnitt 4.8). Dies ist bei der vor dem Schlafengehen eingenommenen Dosis besonders wichtig.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kinder und Jugendliche (bis 12 Jahre)
- Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Nitroimidazol-derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es gibt wenige Berichte über Enzephalopathien in Verbindung mit sehr hohen Dosen verschiedener Bismuthaltiger Produkte bei längerer Behandlung; die Ereignisse waren bei Abbruch der Therapie reversibel. Bislang sind keine Fälle von Enzephalopathie in Verbindung mit der Anwendung von Pylera berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8).

Es gibt Berichte von peripheren Neuropathien bei Patienten, die – üblicherweise über einen langen Zeitraum – mit Metronidazol behandelt wurden. Beim Auftreten abnormer neurologischer Zeichen, obwohl dies unwahrscheinlich erscheint, ist ein sofortiges Absetzen von Pylera erforderlich. Bei Patienten mit Erkrankungen des Zentralnervensystems ist Pylera mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Therapie mit Tetracyclinen können hauptsächlich aufgrund des übermäßigen Wachstums von *Candida albicans* orale Candidiasis, Vulvovaginitis und Pruritus ani auftreten, die eine Behandlung mit Antimykotika erforderlich machen können. In Verbindung mit der Therapie kann es zu einem übermäßigen Wachstum von resistenten koliformen Organismen wie *Pseudomonas spp.* und *Proteus spp.* kommen, das zu Diarrhö führen kann. Gelegentlich wurden zudem ernstere Fälle von Enterokolitis aufgrund einer Superinfektion mit resistenten Staphylokokken und von durch *Clostridium difficile* induzierter pseudomembranöser Kolitis bei der Anwendung von Tetracyclinen berichtet. Beim Auftreten einer Superinfektion muss Pylera abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei einigen Anwendern von Tetracyclinen wurden Fälle von Photosensitivität berichtet, die sich in ausgeprägten Sonnenbrandreaktionen manifestierten. Patienten, die direkter Sonneneinstrahlung oder ultraviolettem Licht ausgesetzt sein könnten, sollten auf das Risiko einer solchen Reaktion in Verbindung mit Tetracyclin-Arzneimitteln hingewiesen werden. Beim ersten Anzeichen eines Hauterythems ist die Behandlung abzubrechen.

Um das Risiko einer Ösophagusreizung und -ulzeration zu verringern, wird die Zufuhr einer ausreichenden Flüssigkeitsmenge empfohlen, insbesondere bei der vor dem Schlafengehen eingenommenen Dosis von Tetracyclinhydrochlorid (siehe Abschnitt 4.8).

Metronidazol ist bei Patienten mit Anzeichen oder einer Vorgeschichte von Störungen der Blutzusammensetzung nur mit Vorsicht anzuwenden. Selten wurde bei längerer Anwendung von Metronidazol über Fälle leichter Leukopenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Behandlung mit Pylera kann es gegebenenfalls erforderlich sein, die Dosierung von oralen Antikoagulantien wie Warfarin zu reduzieren (Metronidazol kann die Thromboplastinzeit verlängern). Die Thromboplastinzeit sollte überwacht werden. Es besteht keine Wechselwirkung mit Heparin (siehe Abschnitt 4.5). Omeprazol kann die Elimination von Warfarin verzögern. Eine Reduktion der Warfarin-Dosis kann erforderlich sein.

Während der Therapie mit Pylera und mindestens 24 Stunden nach Abschluss der Behandlung dürfen keine alkoholischen Getränke konsumiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Pseudotumor cerebri (benigne intrakranielle Hypertonie) bei Erwachsenen wurde mit der Anwendung von Tetracyclin in Verbindung gebracht. Die üblichen klinischen Manifestationen sind Kopfschmerz und verschwommenes Sehen. Auch wenn diese Erkrankung und die zugehörigen Symptome nach dem Abbruch der Tetracyclin-gabe normalerweise rasch zurückgehen, sind dauerhafte Folgeerscheinungen möglich (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 4.5 zur Wechselwirkung mit Retinoiden).

In seltenen Fällen wurde über myasthenisches Syndrom in Verbindung mit Tetracyclin berichtet. Vorsicht ist bei Patienten mit Myasthenia gravis ratsam, da die Gefahr einer Verschlimmerung der Erkrankung bestehen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Es liegen Berichte über renale Toxizität mit tödlichem Ausgang vor, die bei gleichzeitiger Anwendung von Tetracyclin und Methoxyfluran auftrat. Die Anwendung von Methoxyfluran bei Patienten unter Pylera-Therapie ist daher zu vermeiden.

Eine Dosisereinheit Pylera enthält 2,455 mmol (etwa 96 mg) Kalium (3 Kapseln mit jeweils 32 mg Kalium). Wenn Sie an eingeschränkter Nierenfunktion leiden oder eine Kalium kontrollierte Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Das Arzneimittel enthält außerdem Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Pylera nicht einnehmen.

Bismut absorbiert Röntgenstrahlen und kann daher röntgenologische Diagnoseverfahren im Bereich des Gastrointestinaltrakts beeinträchtigen.

Bismut kann eine vorübergehende, harmlose Dunkelfärbung der Fäces verursachen. Dies führt jedoch nicht zu einer Beeinträchtigung von Standardtests auf okkultes Blut.

Metronidazol kann bestimmte chemische Blutuntersuchungsparameter beeinträchtigen, wie Aspartat-Amino-Transferase (AST, SGOT), Alaninaminotransferase (ALT, SGPT), Lactatdehydrogenase (LDH), Triglyceride und Hexokinase-Glucose. Das Auftreten von Nullwerten ist möglich. Bei allen Assays, in denen Beeinträchtigungen berichtet wurden, ist eine enzymatische Kopplung des Assays an eine Nikotinamid-Redoxreaktion (NAD) beteiligt. Grund für die Beeinträchtigung ist die Ähnlichkeit der Resorptionsspitzenwerte von NADH (340 nm) und Metronidazol (322 nm) bei pH 7.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Pylera wurden keine formellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. In den folgenden Abschnitten werden daher die Wechselwirkungen dargestellt, die bei den verschiedenen Wirkstoffen von Pylera beobachtet und in den entsprechenden Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels oder in der Fachliteratur dargestellt worden sind.

Vor der Behandlung sollte geprüft werden, ob die Pylera erhaltenden Patienten weitere Arzneimittel begleitend erhalten müssen. Obwohl keine spezifische Wechselwirkung mit einer Kombination festgestellt worden ist, besteht im Allgemeinen bei Patienten, die Begleitmedikationen in hoher Anzahl erhalten, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen. Daher sind solche Patienten mit Vorsicht zu behandeln.

Wechselwirkungen mit Bismut

Ranitidin verbessert die Resorption von Bismut.

Omeprazol erhöht die Resorption von Bismut.

Es wird daher empfohlen, Pylera und Omeprazol nach einer Mahlzeit einzunehmen, um die Bismut-Resorption zu reduzieren.

Wechselwirkungen mit Metronidazol

Lithium

Nach Beobachtungen aus einigen Fällen kann Metronidazol bei Patienten, die hochdosierte Lithiumgaben erhalten, die Anzeichen einer Lithiumtoxizität beschleunigen. Bei solchen Patienten wird eine strikte Überwachung der Lithiumspiegel empfohlen.

Alkohol/Disulfiram

Metronidazol zeigt eine gut dokumentierte Disulfiram-ähnliche Reaktion mit Alkohol (Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Rötung). Es wurden psychotische Reaktion bei alkoholkranken Patienten berichtet, die Metronidazol anwenden und in den 2 Wochen zuvor Disulfiram angewendet haben.

Antikoagulantien

Es wird berichtet, dass Metronidazol die antikoagulatorische Wirkung von Warfarin und anderen oral angewendeten Kumin-Antikoagulantien potenziert, was eine verlängerte Thromboplastinzeit zur Folge hat. Während der Behandlung mit Pylera ist daher eine Überwachung und gegebenenfalls entsprechende Dosierungsanpassung des Antikoagulationsmittels gerechtfertigt.

Phenytoin, Phenobarbital

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mikrosomale Leberenzyme induzieren, wie Phenytoin oder Phenobarbital, kann die Elimination von Metronidazol beschleunigen, was eine Verminderung des Plasmaspiegels zur Folge hat. Eine eingeschränkte Clearance von Phenytoin ist in solchen Situationen ebenfalls berichtet worden. Die klinische Bedeutung einer verringerten systemischen Metronidazol-Exposition ist nicht bekannt, da nicht geklärt ist, wie hoch die systemische antimikrobielle Aktivität gegen *Helicobacter pylori* im Vergleich zur lokalen zu bewerten ist.

5-Fluorouracil

Metronidazol vermindert die Clearance von 5-Fluorouracil und kann daher zu erhöhter Toxizität von 5-Fluorouracil führen.

Cyclosporin

Bei Patienten unter Cyclosporin besteht das Risiko erhöhter Cyclosporinspiegel im Serum. Wenn die begleitende Anwendung notwendig ist, müssen daher die Serumspiegel von Cyclosporin und Kreatinin engmaschig überwacht werden.

Busulfan

Die Plasmaspiegel von Busulfan können durch Metronidazol erhöht werden, was zu schwerer Busulfantoxizität führen kann.

Wechselwirkungen mit Tetracyclin

Methoxyfluran

Es liegen Berichte über renale Toxizität mit tödlichem Ausgang vor, die bei gleichzeitiger Anwendung von Tetracyclin und Methoxyfluran auftrat.

Antikoagulantien

Tetracyclin vermindert erwiesenermaßen die Prothrombinaktivität im Plasma. Während der Behandlung mit Pylera ist daher eine häufige Überwachung und gegebenenfalls eine entsprechende Dosierungsanpassung des Antikoagulationsmittels gerechtfertigt.

Penicillin

Da Bakteriostatika wie Antibiotika der Tetracyclinklasse die bakterizide Wirkung von Penicillin beeinträchtigen können, ist die begleitende Anwendung solcher Arzneimittel nicht ratsam.

Antiazida, Eisenpräparate und Molkereiprodukte

Die Resorption von Tetracyclin wird durch Aluminium, Calcium oder Magnesium enthaltende Antiazida, durch Eisen, Zink oder Natriumbikarbonat enthaltende Präparate und durch Molkereiprodukte beeinträchtigt. Die klinische Bedeutung einer verringerten systemischen Tetracyclin-Exposition ist nicht bekannt, da nicht geklärt ist, wie hoch die systemische antimikrobielle Aktivität gegen *Helicobacter pylori* im Vergleich zur lokalen zu bewerten ist. Daher sollten diese Produkte nicht begleitend zu Pylera verwendet werden.

Retinoide

Es wurde berichtet, dass benigne intrakranielle Hypertonie bei gleichzeitiger Anwendung von Retinoiden und Tetracyclinen vermehrt vorkommt. Die konkomitierende Anwendung ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Für die kurze Dauer der Pylera-Behandlung sollte ein Absetzen der Retinoid-Therapie erwogen werden.

Atovaquon

Tetracyclin kann die Atovaquon-Konzentrationen im Plasma vermindern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wie die Erfahrungen am Menschen gezeigt haben, verursacht Tetracyclinhydrochlorid (ein Bestandteil von Pylera) Auswirkungen auf die Zähne und die Entwicklung des Skeletts, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.

Pylera ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Pylera bei Schwangeren vor.

Es liegen keine tierexperimentellen Daten in Bezug auf die Wirkungen von Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (2:1:5) × 1.5 H₂O vor. Hinsichtlich der Wirkungen von kolloidalem Bismutsubcitrat (kolloidales Bismutsubcitrat ähnelt dem Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (2:1:5) × 1.5 H₂O hinsichtlich der physikochemischen, strukturellen, biologischen (*in vitro*) und pharmakokinetischen Eigenschaften) und Metronidazol auf die Reproduktionstoxizität liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien vor.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit Metronidazol und Tetracyclinhydrochlorid (Bestandteile von Pylera) haben Hinweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität

erbracht. Es liegen keine tierexperimentellen Daten in Bezug auf die Wirkungen von Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (2:1:5) \times 1.5 H₂O vor. Hinsichtlich der Wirkungen von kolloidalem Bismutsubcitrat (kolloidales Bismutsubcitrat ähnelt dem Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (2:1:5) \times 1.5 H₂O hinsichtlich der physikochemischen, strukturellen, biologischen (*in vitro*) und pharmakokinetischen Eigenschaften) auf die Reproduktionstoxizität liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien vor (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Metronidazol wird in die Muttermilch in ähnlichen Konzentrationen ausgeschieden, wie sie im Plasma gefunden werden.

Es ist nicht bekannt ob Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (2:1:5) \times 1.5 H₂O oder dessen Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Tetracyclinhydrochlorid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen von Frauen, die mit Tetracyclinhydrochlorid behandelt wurden, sind Auswirkungen auf die Zähne beobachtet worden. Pylera ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund der bekannten pharmakodynamischen Eigenschaften der Bestandteile von Pylera sind Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht zu erwarten. Es wurden jedoch keine klinischen Studien zur Dokumentierung des Nichtvorhandenseins solcher Auswirkungen durchgeführt.

Bei Patienten unter Metronidazol wurde über das Auftreten von Krampfanfällen und Schwindel berichtet. Pseudotumor cerebri (benigne intrakranielle Hypertonie) bei Erwachsenen wurde mit der Anwendung von Tetracyclin in Verbindung gebracht; zu den klinischen Manifestationen gehören vorübergehendes verschwommenes Sehen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten über die Möglichkeit des Auftretens solcher Nebenwirkungen informiert und angewiesen werden, beim Auftreten solcher Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die aus kontrollierten klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen von Pylera in Kombination mit Omeprazol entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (2:1:5) \times 1.5 H₂O, Metronidazol und Tetracyclinhydrochlorid als separat angewendete Arzneimittel.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (sehr häufig) während der Behandlung mit Pylera sind (nach abnehmender Häufigkeit geordnet): anormale Fäces, Diarrhö, Übelkeit und Dysgeusie (metallische Geschmacksempfindung).

Unter der Anwendung von Pylera und den Einzelkomponenten Metronidazol und Tetracyclin wurde über schwere kutane Nebenwirkungen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom; potentiell tödlich verlaufend) berichtet. Das Auftreten schwerer kutaner Nebenwirkungen erfordert das sofortige Absetzen von Pylera.

b. Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Es werden die Nebenwirkungen aus den zusammengefassten Daten aus drei kontrollierten klinischen Studien der Phase III (540 Patienten mit Pylera-Exposition) und den nach der Zulassung gewonnenen Erfahrungen (Spontanberichte, behördliche Berichte und Fachliteratur) dargestellt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 2

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schwarzer Stuhl und Verfärbung der Zunge können bei Bismutverbindungen aufgrund der im Gastrointestinaltrakt erfolgenden Umwandlung in Bismutsulfid auftreten; Stomatitis wird auf Bismutsalze zurückgeführt, wurde jedoch auch bei der Anwendung von Metronidazol berichtet.

Wie andere antimikrobielle Mittel kann Tetracyclin zur Entwicklung von Superinfektionen führen. Candidiasis (oral und vaginal) ist wahrscheinlich auf Tetracyclin zurückzuführen.

Schwindel, Dysgeusie, Kopfschmerz und Chromurie (Dunkelfärbung des Harns) sind sehr wahrscheinlich dem Metronidazol zuzuschreiben.

Tabelle 2

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginalinfektion	Candidiasis, orale Candidose, vaginale Candidose	
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelüberempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie, Appetit vermindert		
Psychiatrische Erkrankungen			Angst, Depression, Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksstörung (metallischer Geschmack*)	Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Somnolenz	Hypoästhesie, Parästhesie, Amnesie, Tremor	
Augenerkrankungen			Sehen verschwommen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit, Stuhlveränderung (Stuhlschwarz*)	Erbrechen, Abdominalschmerz (Schmerzen Oberbauch), Dyspepsie, Obstipation, Mundtrockenheit, Flatulenz	Zungenödem, Mundulzeration, Stomatitis, Bauch aufgetrieben, Aufstoßen, Zungenverfärbung	
Leber- und Gallenerkrankungen		Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht		

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag (Ausschlag makulo-papulös, Aus- schlag mit Juckreiz)	Urtikaria, Pruritus	Blasenbildung, Exfoliation der Haut, Stevens-John- son-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), DRESS- Syndrom (Arzneimittel- exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symp- tomen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Chromurie		
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort		Schwächezustände**	Brustkorbschmerz, Brust- korbschmerzen	

* Bezeichnung der niedrigsten Ebene (LLT: Lowest Level Term); ** Bezeichnung der hohen Ebene (HLT: High-Level Term)
MedDRA Version 11.0

Bei klinischen Studien mit Pylera sind reversible und transitorische Erhöhungen von Transaminasen beobachtet worden.

Nebenwirkungen, die Berichten zufolge bei Bismutverbindungen auftreten und bei Pylera nicht beobachtet wurden.

- Enzephalopathie wurde mit der Anwendung hoher Dosen verschiedener Bismutsalze über einen längeren Zeitraum in Verbindung gebracht.

Nebenwirkungen, die Berichten zufolge bei Metronidazol auftreten und bei Pylera nicht beobachtet wurden.

- Reversible Leuko-Neutropenie in Fällen von längerer Behandlung; selten: reversible Thrombozytopenie;
- Krampfanfälle wurden mit der Metronidazol-Therapie in Verbindung gebracht (normalerweise in hohen Dosen oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung).
- Es gibt Berichte von peripheren Neuropathien bei Patienten, die – üblicherweise über einen langen Zeitraum – mit Metronidazol behandelt wurden. Das Absetzen von Metronidazol oder die Senkung der Dosis hat normalerweise einen vollständigen Rückgang oder eine Besserung der Neuropathie zur Folge; bei einigen Patienten kann sie jedoch trotz dieser Maßnahmen anhalten.
- Anaphylaxe, Dysuresie, Zystitis, Inkontinenz, Pankreatitis und pseudomembranöse Enterokolitis.
- Es wurde berichtet, dass in sehr seltenen Fällen cholestatische Hepatitis und Ikterus unter Metronidazol auftraten.

Nebenwirkungen, die Berichten zufolge bei Tetracyclinhydrochlorid auftreten und bei Pylera nicht beobachtet wurden.

- Eine durch übermäßiges Wachstum von *Clostridium difficile* verursachte pseudomembranöse Kolitis ist eine potenzielle Komplikation bei der Anwendung von Tetracyclin. Wie bei anderen Antibiotika können weitere Superinfektionen auftreten.
- In einigen Fällen wurde bei Patienten, die hochdosiertes Tetracyclin erhalten hatten, sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung über Leberversagen berichtet.
- Bei der Anwendung von Tetracyclin wurden Nierenfunktionsstörungen beobachtet,

insbesondere eine Verschlimmerung der Funktionsstörung bei Patienten mit einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung. Diese Wirkungen sind dosisabhängig. In seltenen Fällen wurde über akutes Nierenversagen und interstitielle Nephritis berichtet.

- Während der Zahnentwicklung kann eine dauerhafte Verfärbung der Zähne auftreten. Zahnschmelzhypoplasie wurde ebenfalls beobachtet.
- Ösophagusulzeration wurde im Zusammenhang mit Tetracyclin berichtet, insbesondere wenn die Einnahme von Kapseln oder Tabletten vor dem Schlafengehen mit zu wenig Wasser erfolgt war.
- Es wurde über das Auftreten von hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie, thrombozytopenischer Purpura, Neutropenie und Eosinophilie bei der Anwendung von Tetracyclin berichtet, wenn auch nur in seltenen Fällen.
- Pseudotumor cerebri (benigne intrakranielle Hypertonie) wurde bei Erwachsenen unter Tetracyclin berichtet. Bei mit Tetracyclin behandelten Säuglingen wurde über das Vorkommen von vorgewölbten Fontanellen berichtet.
- Gelegentlich wurde bei Patienten mit Myasthenia gravis im Zusammenhang mit Tetracyclin erhöhte Muskelschwäche (myasthenisches Syndrom) beobachtet.
- Die bei den meisten Tetracyclin-Antibiotika beobachtete Photosensibilität tritt bei Tetracyclin sehr selten auf: Der Wirkstoff scheint im Wesentlichen eher phototoxisch als photoallergen zu sein. Parästhesie kann ein frühes Anzeichen einer bevorstehenden Phototoxizität sein.
- Pharyngitis, Anaphylaxe, exfoliative Dermatitis und Pankreatitis.

d. Pädiatrische Population

Bei Patienten unter 12 Jahren ist Pylera kontraindiziert; bei Kindern zwischen 12 und 18 Jahren sollte Pylera nicht angewendet werden.

e. Andere spezielle Populationen

Ältere Menschen

Die Erfahrungen mit der Anwendung bei älteren Menschen sind begrenzt. Es wurden keine besonderen Sicherheitsbedenken identifiziert.

Leberfunktionsstörung

In klinischen Studien mit Pylera wurden vorübergehende, leichte bis mäßige Erhöhungen der Leberenzyme beobachtet. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist Pylera kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist Pylera kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In klinischen Studien wurde kein Fall von Nierenversagen auf Pylera zurückgeführt.

f. Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung müssen die Patienten sich an einen Arzt, die Giftzentrale oder eine Notfallstation wenden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombinationen zur Eradikation von *Helicobacter pylori*, ATC-Code: A02BD08

Pylera ist ein Dreifach-Kombipräparat mit fester Dosis in Kapselform, das Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (2:1:5) × 1.5 H₂O, Metronidazol und Tetracyclinhydrochlorid enthält und zur Eradikation von *H. pylori* in der Kombination mit Omeprazol angewendet wird (Vierfachkombinationstherapie).

Wirkmechanismus

Bismut

Die genaue Wirkung von Bismut bei der Behandlung von *H. pylori*-Infektionen ist noch nicht bekannt. Sie scheint mit direkter Toxizität für die Membranfunktion, Hemmung der Protein- und Zellwandsynthese,

Hemmung der Urease-Enzymaktivität, Verhinderung von Zytoadhärenz, der ATP-Synthese und einer unspezifischen kompetitiven Beeinträchtigung des Eisentransports zusammenzuhängen.

Metronidazol

Der antimikrobielle Wirkmechanismus von Metronidazol beruht auf der Reduktion seines Nitro-Teils durch Nitroreduktase und andere Reduktasen zu Nitroanionradikalen. Diese Radikale zerstören die DNA des Bakteriums, was letztlich zum Zelltod führt.

Tetracyclin

Tetracyclin bindet spezifisch an die 30S-Untereinheit der Ribosomen und verhindert den Zugang der tRNA zum mRNA-Ribosom-komplex. Auf diese Weise wird die Proteinsynthese gestört.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Bismut

Die PK/PD-Beziehung von Bismutsubcitrat ist nicht belegt.

Metronidazol

Die Wirksamkeit hängt hauptsächlich vom Verhältnis der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) zur minimalen Hemmkonzentration (MIC) des Krankheitserregers bzw. vom Verhältnis der AUC (Fläche unter der Konzentrationskurve) zur MIC des Krankheitserregers ab.

Tetracyclin

Die Wirksamkeit hängt hauptsächlich vom Verhältnis der AUC (Fläche unter der Konzentrationskurve) zur MIC des Krankheitserregers ab.

Resistenzmechanismus(en)

Bismut

Es ist gezeigt worden, dass die Bismut-Resistenz bei gram-negativen Bakterien von der Eisenaufnahme abhängt. Die Resistenz gegen die inhibitorische Wirkung von Bismut steht im umgekehrten Verhältnis zur Eisenkonzentration und hängt stark von den Eisentransportmechanismen ab.

Metronidazol

Die Resistenz von *Helicobacter pylori* steht im Zusammenhang mit Mutationen des für NADPH-Nitroreduktase kodierenden Gens. Diese Mutationen verhindern die Reduktion des Nitro-Anteils von Metronidazol durch die Nitroreduktase.

Tetracyclin

Für Tetracyclin wurden hauptsächlich die folgenden drei Resistenzmechanismen beschrieben:

- Verringerte Akkumulation von Tetracyclin, entweder infolge eines verminderten Antibiotika-Einstroms oder infolge der Induzierung eines energieabhängigen Ausstrom-Stoffwechselweges,
- Verringerter Zugang von Tetracyclin zu den Ribosomen aufgrund der vorhandenen Ribosomen-Schutzproteine, und
- Enzymatische Inaktivierung von Tetracyclinen.

Es besteht eine vollständige Kreuzresistenz zwischen Metronidazol und anderen Imidazolen sowie zwischen Tetracyclin und anderen Tetracyclinen.

Breakpoints

Bismut

Die EUCAST (Europäische Kommission für Empfindlichkeitsprüfungen von Mikroorganismen) hat keine auf Spezies bezogenen Breakpoints für Bismut und *H. pylori* definiert.

Metronidazol

Die Prüfung von Metronidazol wird mit Hilfe der üblichen Verdünnungsreihen durchgeführt. Für Metronidazol wurden die folgenden Hemmkonzentrationen für sensitive und resistente Mikroorganismen festgelegt:

EUCAST-Breakpoints:

Spezies	Sensitivität	Resistenz
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 4,0 mg/l	> 4,0 mg/l

* hauptsächlich auf der Pharmakokinetik im Serum basierend

Tetracyclin

Die EUCAST hat keine auf Spezies bezogenen Breakpoints für Tetracyclin und *H. pylori* definiert. Es wird jedoch ein Resistenz-Breakpoint von 4 mg/l für Tetracyclin und *H. pylori* angesetzt.

Prävalenz erworbener Resistenz

Für *Helicobacter pylori* variiert die Vorkommenshäufigkeit geografisch und zeitlich. Daten über die örtlichen Resistenzverhältnisse sind daher wünschenswert, insbesondere im Sinne der Sicherstellung einer angemessenen Behandlung schwerer Infektionen. Sollte die örtliche Resistenz die Wirksamkeit von Pylera in Frage stellen, sollte fachtherapeutische Beratung gesucht werden. Insbesondere bei schweren Infektionen oder Unwirksamkeit der Therapie sollte eine mikrobiologische Diagnose mit Bestätigung des Mikroorganismus und seiner Sensitivität für die Wirkstoffe von Pylera erfolgen.

Derzeit wird die Resistenzrate von *Helicobacter pylori* in Bezug auf Tetracyclin bei unter 5 % angesetzt; die Resistenzrate in Bezug auf Metronidazol liegt zwischen etwa 30 % und 50 %. Bei Patienten mit Metronidazol-resistenten Stämmen zeigen die klinischen Daten eine leichte Reduktion der Eradikationsrate von *H. pylori* nach der Behandlung mit Pylera.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden zwei Vergleichsstudien durchgeführt: eine in Europa (Pivot-Studie) und eine in den USA (Unterstützungsstudie). Dabei wurde Pylera in Kombination mit Omeprazol-Behandlung über einen Zeitraum von 10 Tagen mit der Standardtherapie Omeprazol, Amoxicillin und Clarithromycin (OAC) über 7 bzw. 10 Tage verglichen. In beiden Fällen handelte es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, Parallelgruppen-Nichtunterlegenheitsstudie, an der Probanden mit einer bestätigten *H. pylori*-Infektion teilnahmen. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Die Compliance lag in beiden Behandlungsgruppen beider Studien über 95 %.

Zur Beurteilung der Wirkung auf die Antibiotikaresistenz wurden Biopsien zur Kultivierung genommen. Außerdem wurde die

Resistenz der Bakterienstämme gegen Clarithromycin und Metronidazol geprüft. Die sensitivitätsbestimmende minimale Hemmkonzentration (MIC) betrug ≤ 8 µg/ml bei Metronidazol und < 1 µg/ml bei Clarithromycin. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Pylera unabhängig von der Resistenz der Bakterienstämme gegen Metronidazol oder Clarithromycin wirksam ist.

Die Wirkung von Ulcera auf die Wirksamkeit der Behandlung wurde in der europäischen Pivot-Studie ebenfalls beurteilt. Dabei war die Wirksamkeit von Pylera bei Patienten mit peptischem Ulcus (bestehend oder in der Vorgeschichte) die gleiche wie bei Patienten ohne diese Erkrankung.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6

Die Sicherheitsdaten aus diesen Studien sind in den zusammengefassten Informationen im Abschnitt 4.8 enthalten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Pylera eine Freistellung von der Verpflichtung zur Durchführung von Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt, und zwar aufgrund der Tatsache, dass dieses spezielle Arzneimittel für die besagten Populationen wahrscheinlich nicht unbedenklich ist (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (2 : 1 : 5) × 1,5 H₂O (Bismut)

Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (2 : 1 : 5) × 1,5 H₂O hat eine relative lange Eliminations-Halbwertszeit in Blut und Plasma. Nach 4 Wiederholungsdosierungen von Pylera in Kombination mit einer Omeprazol-Gabe von 20 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen kann daher eine Akkumulation beobachtet werden. Im Allgemeinen wurde bis zum Tag 4 ein Fließgleichgewicht der Bismut-Konzentration in Blut und Plasma erreicht. Am Tag 10 lagen die durchschnittlichen Bismut-Konzentrationen in Blut und Plasma im Fließgleichgewicht bei allen Probanden unter 50 µg/l. Bei einem Teil der Probanden wurden in Blut und Plasma jedoch sporadisch Bismutkonzentrationen über 50 µg/l beobachtet (bei 12 bzw. 8 von 28 Probanden für Plasma bzw. Blut), davon bei 2 Probanden Konzentrationen über 100 µg/l (bei 1 Proband für Blut und Plasma und bei 1 Probanden nur im Plasma). Die beobachteten Werte waren jedoch vorübergehend und wurden jeweils für einen Zeitraum von weniger als einer Stunde beobachtet.

Bis zum Tag 10 der Dosierung und im am Tag 10 erreichten Fließgleichgewicht gab es keine ausgeprägten Unterschiede zwischen den Blut- und Plasmakonzentrationen von Bismut bei den einzelnen Probenahmen, was die Distribution von Bismut in den Kompartimenten der Blutzellen belegt. Die apparente terminale Eliminations-Halbwertszeit ($T_{1/2el}$) von Bismut im Plasma betrug schätzungsweise zwischen 21 bis 90 Stunden. Dagegen war aufgrund der möglichen Verbindung von Bismut mit den Blutzellen die $T_{1/2el}$ -Zeit von Bismut im

Tabelle 3

Eradikationsraten in kontrollierten Studien mit Pylera-Kapseln (ITT & PP)								
	ITT/MITT				PP			
	Pivot-Studie für EU		Unterstützungsstudie		Pivot-Studie für EU		Unterstützungsstudie	
Behandlungen	Pylera + Omeprazol	OAC	Pylera + Omeprazol	OAC	Pylera + Omeprazol	OAC	Pylera + Omeprazol	OAC
Behandlungsdauer	10 Tage	7 Tage	10 Tage	10 Tage	10 Tage	7 Tage	10 Tage	10 Tage
Bewertbare Anzahl für ITT/MITT/PP	218	222	138	137	178	161	120	124
Eradiziert, 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 %)
Eradikationsraten bei Patienten mit peptischem Ulcus	18/20 (90,0 %)	18/29 (62,1 %)	NB	NB	18/19 (94,7 %)	15/18 (83,3 %)	NB	NB
Eradikationsrate bei Dyspepsie ohne Ulcera	155/196 (79,1 %)	103/189 (54,5 %)	NB	NB	147/158 (93,0 %)	95/141 (67,4 %)	NB	NB
Eradikationsraten für:								
Metronidazol-resistente	40/48 (83,3 %)	31/54 (57,4 %)	41/51 (80,4 %)	NB	38/42 (90,5 %)	28/41 (68,3 %)	38/44 (86,4 %)	NB
Metronidazol-sensitive	101/123 (82,1 %)	70/120 (58,3 %)	68/74 (91,9 %)	NB	98/103 (95,1 %)	64/90 (71,7 %)	61/64 (95,3 %)	NB
Clarithromycin-resistente	33/38 (86,8 %)	2/29 (6,9 %)	NB	3/14 (21,4 %)	30/33 (90,9 %)	2/25 (8,0 %)	NB	3/13 (23,1 %)
Clarithromycin-sensitive	108/133 (81,2 %)	99/145 (68,3 %)	NB	93/101 (92,1 %)	106/112 (94,6 %)	90/106 (84,9 %)	NB	88/93 (94,6 %)
ITT = Intention-to-treat. MITT = Modified Intention-to-treat. ND = Nicht bestimmt.								
^a Fehlende Werte, die als Nichteradikation gewertet werden. ^b Analyse der beobachteten Fälle.								

Blut länger (schätzungsweise zwischen 192 bis 605 Stunden bei einzelnen Probanden).

Metronidazol

Metronidazol wird nach oraler Anwendung gut resorbiert, wobei die Spitzenwerte der Plasmakonzentration 1 bis 2 Stunden nach der Anwendung auftreten. Die Plasmakonzentrationen von Metronidazol sind proportional zur angewendeten Dosis: Bei oraler Anwendung von 500 mg wird eine Spitzenkonzentration im Plasma von etwa 12 µg/ml erreicht.

Metronidazol erscheint im Plasma hauptsächlich als unveränderte Verbindung; geringere Mengen des Metaboliten 2-Hydroxymethyl sind ebenfalls vorhanden. Weniger als 20 % des zirkulierenden Metronidazols bindet an Plasmaproteine. Metronidazol erscheint außerdem in ähnlicher Konzentration wie im Plasma im Liquor, im Speichel und in der Muttermilch.

Die durchschnittliche Eliminations-Halbwertszeit von Metronidazol liegt bei normalen Probanden bei 8 Stunden. Metronidazol und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Harn (60 % bis 80 % der Dosis) eliminiert. Die Ausscheidung über die Fäces entspricht 6 % bis 15 % der Dosis. Die im Harn erscheinenden Metaboliten resultieren hauptsächlich aus der Seitenketten-Oxidation [1-(β-Hydroxyethyl) 2-Hydroxymethyl-5-Nitroimidazol und 2-Methyl-5-Nitroimidazol-1-yl-Essigsäure] und der Glucuronidierung; etwa 20 % des Metronidazol-Gesamt volumens werden unverändert

ausgeschieden. Die renale Clearance von Metronidazol beträgt etwa 10 ml/Min/1,73 m³.

Die Pharmakokinetik von Metronidazol nach Einzeldosis wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht verändert. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Plasma-Clearance von Metronidazol verringert.

Tetracyclinhydrochlorid

Tetracyclin wird (zu 60%–90 %) im Magen und oberen Dünndarm resorbiert. Das Ausmaß der Resorption kann durch vorhandene Nahrung, Milch oder Kationen erheblich vermindert werden. Im Plasma bindet Tetracyclin unterschiedlich stark an Plasmaproteine. Es wird von der Leber in der Galle konzentriert und in biologisch aktiver Form in hohen Konzentrationen über den Harn und die Fäces ausgeschieden.

Tetracyclin wird in die meisten Körpergewebe und -flüssigkeiten verteilt. Es wird in die Galle verteilt und unterliegt in unterschiedlichem Grad dem enterohepatischen Kreislauf. Tetracyclin hat die Tendenz, sich in Tumoren, nekrotischem oder ischämischem Gewebe, in Leber und Milz anzusiedeln und an Knochen- oder Zahnbildungsstellen Tetracyclin-Calcium-Orthophosphatkomplexe zu bilden. Tetracyclin durchdringt die Plazentaschranke und wird in großen Mengen in die Muttermilch exzerniert.

Pylera-Kapseln

Die klinische Bedeutung der systemischen Wirkstoffkonzentrationen (im Vergleich zu den lokalen) für die antimikrobielle Aktivität von Pylera gegen *Helicobacter pylori* ist

nicht belegt. An gesunden männlichen Probanden wurde eine vergleichende Studie zur Bioverfügbarkeit von Metronidazol (375 mg), Tetracyclin (375 mg) und Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (2 : 1 : 5) × 1,5 H₂O (420 mg, entspricht 120 mg Bismut(III)-oxid (Bi₂O₃)) durchgeführt, wobei entweder Pylera oder 3 separate, gleichzeitig eingenommene Kapselformulierungen angewendet wurden. Dabei zeigte sich, dass die pharmakokinetischen Parameter für die einzelnen Wirkstoffe bei der Anwendung als separate Kapselformulierungen oder in Form von Pylera gleich waren.

Die pharmakokinetischen Parameter für Metronidazol, Tetracyclinhydrochlorid und Bismut wurden auch bei der Anwendung von Pylera im nüchternen Zustand und nach einer Nahrungsaufnahme untersucht. Dabei zeigte sich, dass die systemische Resorption aller drei Wirkstoffe von Pylera durch Nahrung verringert wird, wobei die AUC-Werte für Metronidazol, Tetracyclinhydrochlorid und Bismut um 6 %, 34 % bzw. 60 % reduziert wurden. Die verringerte Resorption aller drei Pylera-Komponenten in Verbindung mit Nahrung wird nicht als klinisch signifikant betrachtet. Die erhöhte Retentionszeit im Magen ist wahrscheinlich hilfreich, da sie aller Wahrscheinlichkeit nach die Bismut-, Metronidazol- und Tetracyclinhydrochlorid-Exposition von *H. pylori* verlängert. Pylera muss nach den Mahlzeiten (Frühstück, Mittagessen und Abendessen) sowie vor dem Schlafengehen (vorzugsweise zusammen mit einem Imbiss) in

Kombination mit Omeprazol b.i.d. (Frühstück und Abendessen) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Omeprazol-Kapseln

Die Wirkung von Omeprazol auf die Bismut-Resorption wurde an 34 gesunden Probanden beurteilt, die Pylera (q.i.d.) mit oder ohne Omeprazol (20 mg b.i.d.) über einen Zeitraum von 6 Tagen erhielten. Bei gleichzeitiger Gabe von Omeprazol wurde das Bismut aus Pylera erheblich stärker resorbiert als bei alleiniger Gabe von Pylera. Wenn kein Omeprazol angewendet wurde, lagen die Werte von C_{max} und AUC bei 8,1 (84 % CV) bzw. 48,5 (28 % CV). Wurde dagegen Omeprazol angewendet, so lagen die Werte von C_{max} und AUC bei 25,5 (69 % CV) bzw. 140,9 (42 % CV). Die konzentrationsabhängige Neurotoxizität von Bismut wird mit einer Langzeitanwendung in Verbindung gebracht; bei einer kurzzeitigen Anwendung oder bei Blutkonzentrationen (im Fließgleichgewicht) von unter 50 ng/ml wird eine Neurotoxizität wahrscheinlich nicht auftreten. Ein Proband erreichte vorübergehend eine Bismut-Maximalkonzentration (C_{max}) von mehr als 50 ng/ml (73 ng/ml) im Anschluss an eine Mehrfachdosierung von Pylera mit Omeprazol. Der Patient zeigte während der Studie keinerlei Symptome einer Neurotoxizität. Es gibt keine klinischen Befunde, die die Vermutung nahelegen würden, dass eine kurzzeitige Exposition mit C_{max} -Konzentrationen über 50 ng/ml mit Neurotoxizität in Verbindung zu bringen ist.

Der Einfluss einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung auf die Pylera-Exposition wurde nicht beurteilt; zur Metronidazol- und Tetracyclinhydrochlorid-Exposition wurden jedoch Studien durchgeführt (siehe die Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zur Beurteilung der Wirkung einer kombinierten Anwendung von Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (2:1:5) \times 1.5 H₂O, Tetracyclinhydrochlorid und Metronidazol wurden keine präklinischen Studien durchgeführt.

Soweit verfügbar, lassen die präklinischen Daten zu kolloidalem Bismutsubcitrat (kolloidales Bismutsubcitrat ähnelt hinsichtlich der physikochemischen, strukturellen, biologischen (*in vitro* MIC-Studie) und pharmakokinetischen Eigenschaften dem Citronensäure, Bismut-Kalium-Salz (2:1:5) \times 1.5 H₂O, basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Soweit vorhanden, lassen die präklinischen Daten zu Tetracyclinhydrochlorid, die auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential basieren, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei männlichen Ratten war die Fertilität beeinträchtigt (Wirkung auf Spermatozoen und Testes). Die Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien weisen darauf hin, dass

Tetracyclin die Plazentaschranke überschreitet, sich im Fetalgewebe ablagert und toxische Wirkungen auf die Entwicklung des Fetus haben kann (häufig verbunden mit verzögerter Skelettentwicklung). Bei im frühen Trächtigkeitsstadium behandelten Tieren wurden außerdem Zeichen von Embryotoxizität festgestellt. Tetracyclin wird in die Milch von säugenden Ratten sezerniert.

Soweit vorhanden, lassen die präklinischen Daten zu Metronidazol, die auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität basieren, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Metronidazol erwies sich bei Mäusen und Ratten als kanzerogen. Bei männlichen Mäusen und Ratten war die Fertilität beeinträchtigt (Wirkung auf Spermatozoen und Testes). Bei Mäusen, Ratten und Kaninchen war Metronidazol nicht teratogen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E 572)
Talkum (E 553)
Lactose-Monohydrat

Kapselhülle:
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Drucktinte:
Eisen(III)-oxid (E 172)
Schellack
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindersicherem Verschluss, Rayonring und Trockenmittel (Siliciumdioxid-Gel).

Packungsgröße mit 120 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es wird empfohlen Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall zu entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

7. Inhaber der Zulassung

Aptalis Pharma SAS
5/6 place de l'Iris – La Défense 5
92400 Courbevoie
Frankreich

8. Zulassungsnummer

78257.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

24.11.2011

10. Stand der Information

Februar 2015

11. Verkaufsbegrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt