ANSM - Mis à jour le : 04/07/2025

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 à effet notoire : chaque gélule contient 61 mg de lactose monohydraté et 32 mg de potassium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule oblongue, blanche, opaque comportant 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 récidives 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 identiques 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 après 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 après 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 évaluées.

Patients âgés

L'expérience chez le patient 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 enfants âgés de moins de 12 ans (voir rubrique 4.3) et est déconseillé chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules doivent être avalées entières sans être ouvertes. Les gélules de PYLERA et les gélules/comprimés d'oméprazole doivent être avalés après un repas, en position assise, 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). Les patients ne doivent pas s'allonger immédiatement après la prise de PYLERA et d'oméprazole.

4.3. Contre-indications

- grossesse et allaitement,
- population pédiatrique (jusqu'à 12 ans),
- insuffisance rénale ou hépatique,
- hypersensibilité aux substances actives, aux autres dérivés nitro-imidazolés, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- patients atteints du syndrome de Cockayne (voir rubrique 4.8).

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. Par ailleurs, de très rares cas d'encéphalopathies ont été rapportés avec le métronidazole (voir rubrique 4.8.c). Des cas d'encéphalopathies associées à l'utilisation de PYLERA ont été signalés après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.8).

Des cas de neuropathies périphériques ont été rapportés chez des patients traités par métronidazole, en général au long cours. Toutefois, des cas de neuropathies périphériques ont également été rapportés avec PYLERA. L'apparition 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 que *Pseudomonas spp.* et *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.

La prise 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). 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.

Une prolongation de l'intervalle QT a été rapportée lors de l'administration concomitante de métronidazole et de médicaments qui sont à la fois susceptibles de prolonger l'intervalle QT et de voir leurs concentrations plasmatiques augmenter suite à l'interaction médicamenteuse avec le métronidazole (voir rubrique 4.5).

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 généralement 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 rapportés avec les tétracyclines. 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'utilisation concomitante 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 (3 gélules contenant 32 mg de potassium chacune). 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 est passagère, sans gravité et n'entrave 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 nuls 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 établi 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 du busulfan peuvent être augmentés par le métronidazole, d'où la possibilité d'une toxicité sévère du busulfan.

+ Produits concomitants prolongeant l’intervalle QT et dont le métabolisme peut être inhibé par le métronidazole

L’association du métronidazole avec des composants métabolisés par CYP3A4 ou CYP2C9 et prolongeant l’intervalle QT doit être évitée (par exemple, ondansétron, amiodarone, méthadone, dompéridone).

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

Etant 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 en fer et produits laitiers

L'absorption de la tétracycline est réduite par les antiacides contenant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium, les supplémentations à base de fer, de zinc ou de bicarbonate de sodium ou 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 concomitamment 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. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 sur les 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.

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 avait reçu du chlorhydrate de tétracycline.

PYLERA est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

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 sur les 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 (voir rubrique 5.3).

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'utilisation 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 ces symptômes.

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité d’emploi

Les effets indésirables rapportés 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.

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

Des réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell : potentiellement fatal) ont été rapportées lors de l’utilisation de PYLERA et de ses composants individuels, le métronidazole et la tétracycline. En cas d’apparition d’effets indésirables cutanés sévères, le traitement par PYLERA doit être immédiatement arrêté.

Des cas de colite pseudomembraneuse (colite à *Clostridium difficile*) et de neuropathie périphérique ont été rapportés avec l’utilisation de PYLERA (voir rubrique 4.4).

b. Résumé des effets indésirables

Les effets indésirables proviennent de données issues de trois études cliniques contrôlées de phase III (540 patients exposés à PYLERA) et de 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 (?1/10), fréquent (?1/100, 1/10), peu fréquent (?1/1 000, 1/100), rare (?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 (?1/10)	Fréquent (?1/100, 1/10)	Peu fréquent (?1/1 000, 1/100)	Fréquence indéterminé
Infections et infestations		Infection vaginale	Candidose, candidose buccale, candidose vaginale	Colite pseudomem
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	Dysgeusie (incluant goût métallique*)	Céphalées, sensations vertigineuses, somnolence	Hypoesthésie, paresthésie, amnésie, tremblements	Neuropathie périphérique méningite as Syndrome cérébelleux
Affections oculaires			Vision trouble	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, 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		

Classe de systèmes d'organes Terme préféré	Très fréquent (?1/10)	Fréquent (?1/100, 1/10)	Peu fréquent (?1/1 000, 1/100)	Fréquence indéterminé
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée (incluant éruption maculopapuleuse, rash prurigineux)	Urticaire, prurit	Vésicule/bul cutanée, Exfoliation c Syndrome d Stevens-Joh Nécrolyse épidermique (Syndrome d Syndrome D (Réaction médicament avec éosino symptômes systémiques
Affections du rein et des voies urinaires		Chromaturie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		États 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 avec PYLERA.

Des cas de syndrome cérébelleux (par ex. ataxie, dysarthrie, trouble de la marche, nystagmus et tremblement) susceptible de disparaître à l'arrêt du traitement ont été observés avec Pylera.

Autres événements indésirables importants mentionnés dans les monographies des composants de PYLERA

Evénements indésirables rapportés avec les composants bismuthés.

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

Evénements indésirables rapportés avec le métronidazole

- Une leuconeutropénie 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 entérocolite pseudomembraneuse.

- De très rares cas d’encéphalopathie, d’hépatite cholestatique et d’ictère ont été rapportés avec le métronidazole.

- Des cas d’hépatotoxicité sévère irréversible/d’insuffisance hépatique aigue, y compris des cas d’issue fatale avec une survenue très rapide après initiation de l’utilisation systémique du métronidazole, ont été rapportés chez des patients atteints du syndrome de Cockayne (voir rubrique 4.3).

Evénements indésirables rapportés avec le chlorhydrate de tétracycline.

- 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 œsophagienne 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 rapportés avec l'utilisation des tétracyclines.

- Des cas de pseudo-tumeurs cérébrales (hypertension intracrânienne bénigne) ont été rapportés chez l'adulte traité 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 avec la 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 et pancréatite.

d. Population pédiatrique

PYLERA est contre-indiqué chez les patients de moins de 12 ans et ne doit pas être utilisé 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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

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 être 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
Helicobacter pylori	? 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 et sécurité clinique

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 ? 8 µg/ml pour le métronidazole et 1 µg/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-duodénal ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal, 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 + Oméprazole	OAC	Pylera + Oméprazole	OAC	Pylera + Oméprazole	OAC	Pylera + Oméprazole	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	123	121	114	166	112	111	108
(%)	(79,8 %[a] 92,6 %[b])	(55,4 %[a] 67,6 %[b])	(87,7 %)	(83,2 %)	(93,3 %)	(69,6 %)	(92,5 %)	(87,1 %)
Taux d'éradication chez les patients avec ulcère gastro-duodénal	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 PP = Per Protocole.

[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 ?g/L chez tous les patients. Toutefois, des concentrations plasmatique et sanguine en bismuth supérieures à 50 ?g/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 ?g/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 (T1/2) 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 T1/2 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 cérébrospinal, 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-(?-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 m^3.

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 dans 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 Cmax et l'ASC sont respectivement de 8,1 (CV 84 %) et de 48,5 (CV 28 %), tandis qu'en présence d'oméprazole, la Cmax 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 (Cmax) 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 Cmax 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 cancérigène 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.
A 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 pour l’élimination.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 BOULEVARD BATAILLE DE STALINGRAD
69100 VILLEURBANNE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement 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