

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tryplera 140 mg/125 mg/125 mg, gélules.

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 effets notoires : 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 une impression de « BMT » 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, Tryplera est indiqué dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères peptiques chez les patients ayant un ulcère actif ou un historique d'ulcère associé à *H. pylori*.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chaque dose de Tryplera se présente sous la forme de 3 gélules identiques. Chaque dose est à prendre 4 fois par jour : 3 gélules après le petit-déjeuner, 3 gélules après le déjeuner, 3 gélules après le dîner et 3 gélules avant le coucher (de préférence après un encas), soit un total de 12 gélules par jour sur une période de 10 jours. Le traitement s'accompagne de la prise d'une gélule/d'un comprimé d'oméprazole 20 mg 2 fois par jour, simultanément à la prise de Tryplera au petit-déjeuner et au dîner au cours des 10 jours de traitement.

Tableau 1 Schéma posologique quotidien de Tryplera

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

En cas d'oubli de doses, il est possible de prolonger le schéma posologique au-delà des 10 jours recommandés jusqu'à ce que la dernière dose disponible ait été prise. Ne jamais prendre de dose double. Si plus de 4 doses consécutives (1 jour) ont été oubliées, il convient d'en informer le médecin responsable de la prescription.

Patients insuffisants hépatiques ou rénaux

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

Sujets âgés

L'expérience chez le sujet âgé est limitée. En général, il convient d'être prudent lors de la prescription de Tryplera aux 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 l'usage concomitant d'autres médicaments.

Population pédiatrique

Tryplera est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (voir rubrique 4.3) et n'est pas recommandé chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans.

Mode d'administration

Voie orale. Les gélules ne doivent pas être ouvertes, mais avalées entières. Les gélules de Tryplera et les gélules/comprimés d'oméprazole sont à avaler avec un verre d'eau (250 ml), après un repas, en position assise, en particulier au moment du coucher, afin de réduire le risque d'ulcération oesophagienne lié au chlorhydrate de tétracycline (voir rubrique 4.8). Les patients ne doivent pas se coucher immédiatement après avoir pris Tryplera et l'oméprazole.

4.3 Contre-indications

- grossesse ou allaitement,
- enfants (jusqu'à 12 ans),
- insuffisance rénale ou hépatique,
- hypersensibilité aux substances actives, aux autres dérivés nitroimidazole, ou à l'un des excipients listés dans la section 6.1.

Patients atteints du syndrome de Cockayne (voir rubrique 4.8)

4.4 Mise en garde spéciale et précautions d'emploi

De rares cas d'encéphalopathies réversibles à l'arrêt du traitement, associées à des doses excessives de divers produits contenant du bismuth en traitement prolongé ont été rapportés. En outre, de très rares cas d'encéphalopathie ont été rapportés avec le métronidazole (voir rubrique 4.8.c). Des cas d'encéphalopathie associée à l'utilisation de Tryplera ont été signalés après la mise sur le marché.

Des cas de neuropathie périphérique ont été mis en évidence chez des patients recevant du métronidazole, en général sur de longues périodes. Cependant, des cas de neuropathie périphérique ont aussi été rapportés avec Tryplera. Si des signes neurologiques anormaux apparaissent, une interruption immédiate du traitement par Tryplera est nécessaire. Tryplera sera 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 agent antifongique. Une prolifération d'organismes coliformes résistants, tels *Pseudomonas spp.* ou *Proteus spp.*, à l'origine de diarrhées peut être associée. Des cas plus graves à type d'entérococolite due à une surinfection à staphylocoque résistant ou de colite pseudo-membraneuse

à *Clostridium difficile* ont parfois été rapportés avec l'usage des tétracyclines. En cas de surinfection, il convient d'interrompre le traitement par Tryplera et d'instaurer le traitement qui convient (voir rubrique 4.8).

Une photosensibilité se manifestant par une réaction cutanée exagérée suite à une exposition à la lumière du 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 sera interrompu dès les premiers signes d'érythème cutané.

Une quantité suffisante de boisson est recommandée, en particulier lors de la prise de la dose de chlorhydrate de tétracycline au coucher, afin de réduire le risque d'oesophagite 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 d'intensité légère 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 Tryplera (un allongement du temps de prothrombine est susceptible de se produire avec le métronidazole). En conséquence, il convient de surveiller les temps de prothrombine. Aucune interaction avec l'héparine n'a été mise en évidence (voir rubrique 4.5). L'oméprazole est susceptible de retarder l'élimination de la warfarine, d'où la nécessité de devoir diminuer la posologie de warfarine.

Une prolongation de l'intervalle QT a été rapportée lors de l'administration concomitante de métronidazole et de médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT et de voir leurs concentrations plasmatiques augmenter en raison de l'interaction médicamenteuse avec métronidazole (voir rubrique 4.5).

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

Des cas de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne observés chez l'adulte ont été associés à l'usage des tétracyclines, lesquels se manifestent habituellement par la survenue de céphalées et d'une vision trouble. Tandis qu'une résolution rapide des signes et symptômes associés est observée à l'arrêt du traitement, des séquelles permanentes sont possibles (voir rubriques 4.8 et 4.5 pour plus d'informations sur les interactions avec les rétinoïdes).

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

L'usage concomitant de tétracycline et de méthoxyflurane a fait l'objet de toxicités rénales d'évolution fatale. En conséquence, il y a lieu d'éviter l'utilisation du méthoxyflurane chez les patients recevant Tryplera.

Tryplera contient environ 96 mg de potassium par dose (3 gélules contenant 32 mg de potassium chacune). À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

Tryplera 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 provoquer une coloration noire temporaire et anodine des selles, sans toutefois entraver les résultats des tests de recherche de sang occulte standards.

Le métronidazole peut interférer avec certains types de détermination de valeurs chimiques du sérum, comme l'aspartate aminotransférase (AST, SGOT), alanine aminotransférase (ALT, SGPT), lactate déshydrogénase (LDH), triglycérides et glucose hexokinase. Des valeurs à zéro peuvent être observées. 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 menée avec Tryplera. De fait, la rubrique suivante présente les interactions observées avec les divers composants de Tryplera, telles que rapportées dans les RCP respectifs et dans la littérature.

Le recours à d'autres traitements concomitants administrés chez les patients recevant Tryplera 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.

Interaction avec le bismuth

La ranitidine augmente l'absorption du bismuth.

L'oméprazole augmente l'absorption du bismuth.

Par conséquent, il est recommandé de prendre Tryplera et l'oméprazole au cours des repas, afin de réduire l'absorption du bismuth.

Interaction avec le métronidazole

Lithium

D'après les quelques cas observés, le métronidazole peut déclencher 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

Le métronidazole présente une réaction de type disulfirame bien documentée avec l'alcool (crampes abdominales, nausées, vomissements, céphalée, rougeurs faciales). Des réactions psychotiques ont été rapportées chez les patients alcooliques sous métronidazole ayant reçu du disulfirame au cours des 2 semaines précédentes.

Anticoagulants

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

Phénytoïne, phénobarbital

L'administration concomitante de médicaments responsables d'une induction des enzymes microsomiales hépatiques, comme la phénytoïne ou le phénobarbital, peut accélérer l'élimination du

métronidazole, d'où une diminution des concentrations plasmatiques. Une altération de la clairance de la phénytoïne a également été mise en évidence dans de telles situations. La signification 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 d'*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.

Cyclosporine

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

Busulfan

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

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 Tryplera.

Pénicilline

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

Anti-acides, supplémentation en fer et produits laitiers

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

Rétinoïdes

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

Atovaquone

La tétracycline peut augmenter la concentration plasmatique en atovaquone.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

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 permettre de conclure sur la toxicité sur la 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) et du métronidazole.

Fécondité

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une réduction de la fertilité masculine du métronidazole et du chlorhydrate de tétracycline (composants de Tryplera). 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 permettre de conclure sur la toxicité sur la 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) (voir rubrique 5.3).

Allaitement

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

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

Le chlorhydrate de tétracycline est excrété dans le lait maternel et des malformations dentaires ont été mises en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par une femme traitée par chlorhydrate de tétracycline. Tryplera est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3)

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

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

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

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de tolérance

Les événements indésirables observés avec l'association Tryplera/oméprazole au cours des études cliniques contrôlées étaient cohérents avec les profils de tolérance connus du sous-citrate de bismuth potassique, du métronidazole et du chlorhydrate de tétracycline lorsqu'ils sont administrés séparément.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés (très fréquents) avec Tryplera 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 Tryplera et de ses composants individuels, le métronidazole et la tétracycline. En cas d'apparition d'effets indésirables cutanés sévères le traitement par Tryplera doit être immédiatement arrêté.

La colite pseudomembraneuse (colite à *Clostridium difficile*) et la neuropathie périphérique ont été rapportées avec l'utilisation de Tryplera (voir rubrique 4.4).

b. Tableau des événements indésirables

Les événements indésirables sont issus de données cumulées de trois études cliniques de phase III (540 patients exposés au Tryplera) et de données de pharmacovigilance (incluant notifications spontanées, rapports réglementaires et rapports issus de la littérature).

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes Terme préféré	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Indéterminée
Infections et infestations		Infection vaginale	Candidose, candidose buccale, candidose vaginale	Colite pseudo-membraneuse
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	Dysgueusie	Céphalées,	Hypoesthésie,	Neuropathie

Classe de systèmes d'organes Terme préféré	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Indéterminée
système nerveux	(incluant goût métallique*)	sensations vertigineuses, somnolence	paresthésie, amnésie, tremblements	périphérique, méningite aseptique ; Syndrome cérébelleux
Affections oculaires			Vision trouble	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausée, 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 des alanines aminotransférases, élévation des aspartates aminotransférases		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée (incluant éruption maculopapuleuse, rash prurigineux)	Urticaire, prurit	Vésicule/bulle cutanée, Exfoliation cutanée Syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell), Syndrome DRESS (Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et 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 d'une sélection d'événements indésirables

Des selles noires et une décoloration de la langue peuvent se produire avec les composants bismuthés, en raison d'une conversion en sulfure de bismuth dans l'appareil digestif ; la stomatite a été attribuée aux sels de bismuth, mais a également été mise en évidence avec l'usage du métronidazole.

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

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

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

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 Tryplera.

Autres événements indésirables importants de la notice pour les différents composants de Tryplera

Événements 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.

Événements indésirables rapportés avec le métronidazole.

- Une leuconéutropénie réversible en cas de traitement prolongé ; dans de rares cas, une thrombocytopénie réversible.
- Des crises convulsives ont été associées à un traitement par métronidazole (en général à de fortes doses ou chez l'insuffisant rénal).
- Une neuropathie périphérique a été mise en évidence chez les patients recevant du 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 de jaunisse ont été observés avec le métronidazole.
- Des cas d'hépatotoxicité sévère irréversible/d'insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas d'issue fatale avec une survenue très rapide après initiation du métronidazole à usage systémique ont été rapportés chez des patients atteints du syndrome de Cockayne (voir rubrique 4.3)

Événements indésirables rapportés avec le chlorhydrate de tétracycline.

- La colite pseudomembraneuse provoquée par une prolifération excessive de *Clostridium difficile* est une possible complication des traitements à base de tétracyclines ; 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.
- Une altération de la fonction rénale a été rapportée avec la tétracycline, avec en particulier, une exacerbation de l'insuffisance chez les patients atteints d'insuffisance rénale préexistante. Ces effets sont proportionnels à la dose. De rares cas d'insuffisance rénale et de néphrite interstitielle aiguë ont été mis en évidence.
- Une décoloration dentaire permanente peut survenir au cours du développement dentaire. Une hypoplasie de l'émail a également été rapportée.

- Une ulcération oesophagienne a été rapportée avec la tétracycline, en particulier après ingestion de gélules ou de comprimés administrés avec une quantité insuffisante de boisson au moment du coucher.
- Bien que rares, des cas d'anémie hémolytique, de thrombocytopénie, de purpura thrombocytopénique, de neutropénie et d'éosinophilie ont été observés avec l'utilisation des tétracyclines.
- Des cas de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne ont été rapportés chez l'adulte recevant des tétracyclines ; la survenue d'un bombement des fontanelles a été mise en évidence chez des nourrissons traités par tétracyclines.
- Occasionnellement, une augmentation de la faiblesse musculaire (syndrome myasthénique) a été rapportée sous tétracycline chez les patients atteints de myasthénie gravis.
- La photosensibilité, rapportée avec la plupart des antibiotiques de type tétracycline, 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

Tryplera 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 spéciales

Sujets âgés

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

Insuffisants hépatiques

Au cours des études cliniques avec Tryplera, des augmentations transitoires légères à modérées des enzymes hépatiques ont été observées. Tryplera est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.3).

Insuffisants rénaux

Tryplera est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.3). Aucune insuffisance rénale n'a été attribuée à Tryplera 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 à

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Tryplera est une association triple fixe disponible sous la forme de gélules contenant du sous-citrate de bismuth potassique, du métronidazole et du chlorhydrate de tétracycline indiquée dans l'éradication d'*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 est lié à une 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, d'où une interaction avec la synthèse protéique.

Relation entre les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Bismuth

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

Métronidazole

Son efficacité est principalement liée au rapport C_{max} (concentration sérique maximale)/CMI (concentration minimale inhibitrice) du pathogène et du 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 démontré que la résistance au bismuth des bactéries à Gram négatif est fonction du fer et de sa capture. 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

Chez *Helicobacter pylori*, la résistance est due aux mutations du gène qui code pour la NADPH-nitroréductase. Ces mutations empêchent la mutation du fragment nitro du métronidazole par la réductase.

Tétracycline

Les trois mécanismes de résistance principaux décrits sont les suivants :

- baisse de l'accumulation de la tétracycline générée soit par une diminution de l'influx d'antibiotiques, soit par l'acquisition d'une voie d'élimination énergie-dépendante,
- diminution de l'accès de la tétracycline au ribosome en raison de la présence de protéines protégeant le ribosome, et
- inactivation enzymatique des tétracyclines.

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

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

Le test de sensibilité du métronidazole est effectué à l'aide d'une procédure de dilution standard. Les concentrations minimales inhibitrices des micro-organismes sensibles et résistants au métronidazole sont les suivantes :

Concentrations critiques EUCAST :

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

* d'après les données de pharmacocinétique sérique

Tétracycline

Aucune concentration critique de la tétracycline spécifique à *H. pylori* n'est actuellement recommandée par l'EUCAST. Toutefois, une concentration critique de 4 mg/L dans la résistance de *H. pylori* à la tétracycline a été suggérée.

Prévalence de la résistance acquise

La prévalence de la résistance d'*Helicobacter pylori* varie en fonction du lieu géographique et du temps. Il est par conséquent souhaitable de disposer de données sur la résistance au niveau local, afin de pouvoir assurer un traitement adéquat en particulier en cas d'infections graves. Si l'efficacité de Tryplera est mise en doute par une situation de résistance, il convient de faire appel aux conseils d'un expert. En cas d'infection sévère ou d'échec au traitement, un diagnostic microbiologique avec confirmation du micro-organisme et de sa sensibilité aux principes actifs de Tryplera devra être pratiqué.

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

Efficacité clinique et tolérance

Deux études comparatives, l'une menée en Europe (pivotale), l'autre aux États-Unis (support), ont comparé l'association de Tryplera avec oméprazole pendant 10 jours à l'association avec traitement standard par oméprazole, amoxicilline et clarithromycine (OAC) pendant 7 et 10 jours, respectivement. Ces deux études de non-infériorité étaient ouvertes, randomisées en groupes parallèles, contrôlées contre un traitement actif et incluaient des patients atteints d'une infection à *H. pylori* confirmée. Les résultats sont disponibles dans le tableau ci-dessous. Dans les deux études, l'observance au traitement était supérieure à 95 % dans les deux groupes.

Afin d'évaluer l'impact de la résistance à l'antibiotique, des biopsies mises en culture ont permis d'identifier la résistance des souches bactériennes à la clarithromycine et au métronidazole. La concentration minimale inhibitrice (CMI) permettant de définir la sensibilité était $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ pour le métronidazole et $< 1 \mu\text{g/mL}$ pour la clarithromycine. Les résultats indiquent que Tryplera est efficace en dépit de la résistance de la souche bactérienne au métronidazole ou à la clarithromycine.

L'impact des ulcères sur l'efficacité du traitement a également été évalué dans l'étude pivotale européenne. L'efficacité de Tryplera était semblable à la fois chez les patients atteints d'ulcère gastro-duodéal ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal et chez les patients non sujets aux ulcères.

Taux d'éradication obtenus au cours des études contrôlées menées sur Tryplera, gélules (ITT & PP)								
	ITT/ITTM				PP			
	Étude pivotale UE		Étude support		Étude pivotale UE		Étude support	
Traitements	Tryplera + Oméprazole	OAC	Tryplera + Oméprazole	OAC	Tryplera + Oméprazole	OAC	Tryplera + 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 (79,8%) a)	123 (55,4%) a)	121 (87,7%)	114 (83,2%)	166 (93,3%)	112 (69,6%)	111 (92,5%)	108 (87,1%)
Taux d'éradication chez les patients avec ulcère gastroduodénal	18/20 (90%)	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 %)	103/108 (86,1 %)	ND	ND	147/158 (93,0 %)	95/141 (67,4 %)	ND	ND
Taux d'éradication chez les patients :								
Résistants au métronidazole	40/48 (83,3 %)	31/57 (54,4 %)	41/51 (80,4 %)	ND	38/42 (90,5 %)	28/41 (68,3 %)	38/44 (86,4 %)	ND
Sensibles au métronidazole	101/123 (82,1 %)	70/120 (58,3 %)	68/74 (91,9 %)	ND	98/103 (95,1 %)	64/90 (71,1 %)	61/64 (95,3 %)	ND
Résistants 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 %)
Sensibles à la clarithromycine	108/133 (81,2 %)	99/115 (85,2 %)	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 = Par Protocole. ^a Valeurs manquantes imputées à une non-éradication. ^b Analyse des cas observés.								

Les données de tolérance issues de ces études cliniques sont présentées sous la rubrique 4.8 sous la forme de données agrégées.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tryplera dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, compte tenu des problèmes de tolérance probables chez cette population (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'usage de Tryplera sur 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 des 4 doses répétées de Tryplera 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 concentrations plasmatique et sanguine à l'état d'équilibre en bismuth moyennes au Jour 10 étaient inférieures à 50 µg/L chez tous les patients. Toutefois, des concentrations plasmatique et sanguine à l'état d'équilibre en bismuth moyennes supérieures à 50 µg/L ont été sporadiquement observées chez un nombre limité de patients (12 et 8 sur 28 patients, pour les concentrations plasmatique et sanguine respectivement), avec des concentrations supérieures à 100 µg/L chez 2 patients (concentration sanguine chez l'un et 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 importante 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 finale apparente ($T_{1/2}$) du bismuth a été estimée entre 21 et 90 heures. En revanche, en raison d'une association possible entre le bismuth et les cellules sanguines, la $T_{1/2}$ sanguine du bismuth était plus longue (estimée entre 192 et 605 heures selon les patients).

Métronidazole

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

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

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

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

Chlorhydrate de tétracycline

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

La tétracycline est distribuée dans la plupart des tissus et des fluides 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.

Tryplera, gélules

La signification clinique des concentrations systémiques par rapport aux concentrations locales de la substance active dans l'activité antimicrobienne de Tryplera contre *Helicobacter pylori* 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 (Bi_2O_3)) administrés soit sous la forme de Tryplera, 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 individuelle, qu'elles aient été administrées sous forme de gélules distinctes ou sous la forme de Tryplera, étaient similaires.

Les paramètres de pharmacocinétique du métronidazole, du chlorhydrate de tétracycline et du bismuth ont également été évalués suite à l'administration de Tryplera à jeun ou après un repas. L'ingestion d'aliments réduisait l'absorption systémique des trois composants de Tryplera, 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 Tryplera 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 Tryplera après les repas (petit-déjeuner, déjeuner et dîner) et au coucher (de préférence avec un encas), en combinaison 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 sous Tryplera (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 Tryplera était significativement augmentée, par rapport à une administration sans oméprazole. En l'absence d'oméprazole, la C_{\max} et l'ASC sont respectivement de 8,1 (CV 84 %) et de 48,5 (CV 28 %), tandis qu'en présence d'oméprazole, la C_{\max} et l'ASC sont respectivement de 25,5 (CV 69 %) et de 140,9 (CV 42 %). Une neurotoxicité dépendante de la concentration est associée à une utilisation à long terme du bismuth et sa survenue est peu probable avec une administration à court terme ou à des concentrations sanguines à l'état d'équilibre inférieures à 50 ng/mL. Un patient a présenté de manière transitoire une concentration maximale en bismuth (C_{\max}) supérieure à 50 ng/ml (73 ng/ml) suite à des doses multiples de Tryplera associées à de l'oméprazole. Le patient n'a pas présenté de symptômes de neurotoxicité au cours de l'étude. Il n'existe aucune preuve clinique suggérant qu'une exposition à court terme à des concentrations C_{\max} supérieures à 50 ng/mL soit associée à une neurotoxicité.

L'influence d'une insuffisance rénale ou hépatique sur l'exposition de Tryplera 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'utilisation combinée du sous-citrate de bismuth potassique, du chlorhydrate de tétracycline et du 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 indiquent 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 relatifs 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

Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage 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 HDPE pourvu d'une fermeture de sécurité-enfant, d'un coton et d'un dessiccant (gel de silice)

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il est recommandé de ne pas jeter les médicaments au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

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

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 Boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
France

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

BE405666

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

Date de première autorisation : 29/11/2011
Date de renouvellement de l'autorisation : 13/07/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE – APPROBATION DU TEXTE

Date de l'approbation: 06/2025