

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tryplera 140 mg/125 mg/125 mg capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 140 mg bismutsubcitraat kalium (wat overeenkomt met 40 mg bismutoxide), 125 mg metronidazol en 125 mg tetracycline hydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect: Elke capsule bevat 61 mg lactosemonohydraat en 32 mg kalium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard (Capsule)

Langwerpige, witte, opake capsule met het opschrift 'BMT' op de kap van de capsule in rode inkt. De capsule bevat een wit poeder plus een kleinere witte, opake capsule die een geel poeder bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

In combinatie met omeprazol is Tryplera geïndiceerd voor de eradicaatie van *Helicobacter pylori* en de preventie van recidieven van maagzweren bij patiënten met actieve maagzweren of een voorgeschiedenis van maagzweren veroorzaakt door *H. pylori*.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Elke dosis Tryplera omvat 3 identieke harde capsules. Elke dosis moet 4 maal per dag worden ingenomen; 3 capsules na het ontbijt, 3 capsules na het middagmaal, 3 capsules na het avondmaal en 3 capsules voor het slapen gaan (lieft na een snack). In totaal zijn dit 12 capsules per dag gedurende een periode van 10 dagen. Een omeprazol 20 mg capsule/tablet moet tweemaal per dag worden ingenomen, gelijktijdig met de doses Tryplera die na het ontbijt en na het avondmaal worden ingenomen en dit gedurende de hele behandeling van 10 dagen.

Tabel 1 Dagelijks doseringsschema voor Tryplera

Tijdstip dosis	Aantal Tryplera capsules	Aantal omeprazol capsules/tabletten
Na het ontbijt	3	1
Na het middagmaal	3	0
Na het avondmaal	3	1
Voor het slapen gaan (lieft na een snack)	3	0

Vergeten doses kunnen worden ingehaald door het gebruikelijke doseringsschema van 10 dagen te verlengen totdat alle doses van het geneesmiddel zijn opgebruikt. Patiënten mogen geen twee doses tegelijk innemen. Als meer dan 4 opeenvolgende doses (1 dag) worden vergeten, moet men contact opnemen met de behandelend arts.

Patiënten met verminderde lever- of nierfunctie

Tryplera is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.4). De veiligheid en werkzaamheid van Tryplera bij patiënten met verminderde lever- of nierfunctie zijn niet vastgesteld.

Ouderen

De ervaring bij ouderen is beperkt. Wanneer Tryplera voor deze patiëntenpopulatie wordt voorgeschreven, moet men over het algemeen rekening houden met de verhoogde prevalentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie, alsook met de aanwezigheid van bijkomende aandoeningen en meerdere gelijktijdige medicinale behandelingen.

Pediatrische patiënten

Tryplera is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.3) en is niet aanbevolen bij kinderen in de leeftijd van 12 tot 18 jaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. De capsules mogen niet worden geopend en moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Tryplera en omeprazol moeten na een maaltijd zittend worden ingenomen met een vol glas water (250 ml). Dit geldt in het bijzonder voor de dosis voor het slapen gaan om het risico op ulceratie van de slokdarm, veroorzaakt door tetracycline hydrochloride, te verminderen (zie rubriek 4.8). Patiënten mogen niet gaan liggen direct na het innemen van Tryplera en omeprazol.

4.3 Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding;
- Pediatrische patiënten (jonger dan 12 jaar);
- Verminderde nier- of leverfunctie;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, andere nitroimidazol-derivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Patiënten met Cockayne syndroom (zie rubriek 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Encefalopathie werd in zeldzame gevallen geassocieerd met zeer hoge doses van verscheidene producten die bismut bevatten en dit tijdens langdurige behandeling. Na stopzetting van de behandeling was deze aandoening reversibel. Daarnaast zijn er zeer zeldzame gevallen gemeld van encefalopathie bij metronidazol (zie rubriek 4.8.c). Er zijn gevallen gemeld van encefalopathie, geassocieerd met het gebruik van Tryplera, nadat dit op de markt is gebracht.

Perifere neuropathie is gemeld bij patiënten die, meestal gedurende lange periodes, metronidazol kregen. Er zijn echter ook gevallen van perifere neuropathie gemeld met Tryplera. Tryplera moet onmiddellijk worden stopgezet wanneer er abnormale neurologische symptomen optreden. Tryplera moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8).

Tijdens een behandeling met tetracycline kunnen orale candidiase, vulvovaginitis, en pruritus ani optreden, voornamelijk vanwege overgroei met *Candida albicans*. Behandeling met een antischimmelmiddel kan dan noodzakelijk zijn. Dit kan samengaan met overgroei van resistente coliforme organismen, zoals *Pseudomonas spp.* en *Proteus spp.*, die diarree veroorzaken. Bovendien zijn er met het gebruik van tetracycline occasionele meldingen van enterocolitis veroorzaakt door superinfectie met resistente stafylokokken, en pseudomembraneuze colitis veroorzaakt door *Clostridium difficile*. Als er een superinfectie optreedt, moet Tryplera worden stopgezet en moet een gepaste behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.8).

Bij een aantal individuen die tetracyclines innamen, werd fotosensibiliteit waargenomen, veroorzaakt door een overdreven zonnebrandreactie. Patiënten die vaak in contact komen met direct zonlicht of ultraviolet licht moeten ingelicht worden over het feit dat deze reactie kan optreden met tetracyclines. De behandeling moet worden stopgezet bij de eerste tekenen van huiderythem.

De inname van voldoende vocht, in het bijzonder bij de dosis tetracycline hydrochloride voor het slapen gaan, is aanbevolen om het risico op irritatie of ulceratie van de slokdarm te verminderen (zie rubriek 4.8).

Metronidazol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met tekenen, of een voorgeschiedenis van bloeddyscrasie. In zeldzame gevallen werd een lichte leukopenie waargenomen (zie rubriek 4.8) bij langdurig gebruik van metronidazol.

Het kan noodzakelijk zijn om de dosis van orale anticoagulantia zoals warfarine tijdens de behandeling met Tryplera te verlagen (metronidazol kan de protrombinetijd verlengen). Controle van de protrombinetijden is noodzakelijk. Er is geen interactie met heparine (zie rubriek 4.5). Omeprazol kan de eliminatie van warfarine vertragen, waardoor het noodzakelijk kan zijn om de dosis warfarine te verlagen.

QT-verlenging werd gerapporteerd wanneer metronidazol gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die zowel het QT-interval kunnen verlengen als verhoogde plasmaspiegels kunnen veroorzaken als gevolg van geneesmiddeleninteracties met metronidazol (zie rubriek 4.5).

Tijdens en tot minstens 24 uur na afloop van de behandeling met Tryplera mogen geen alcoholische dranken worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Pseudotumor cerebri (benigne intracranieële hypertensie) bij volwassenen werd geassocieerd met het gebruik van tetracycline. De gebruikelijke klinische manifestaties zijn hoofdpijn en wazig zicht. Hoewel deze aandoening en gerelateerde symptomen doorgaans snel verdwijnen na stopzetting van tetracycline, bestaat de kans op blijvende sequelae (zie rubrieken 4.8 en 4.5 voor de interactie met retinoïden).

Zeldzame gevallen van myasthenisch syndroom werden gemeld met het gebruik van tetracycline. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met myasthenia gravis, waarbij het risico bestaat dat hun aandoening verslechtert (zie rubriek 4.8).

Er zijn meldingen dat gelijktijdig gebruik van tetracycline en methoxyfluraan kan leiden tot fatale niertoxiciteit. Daarom moet het gebruik van methoxyfluraan vermeden worden bij patiënten die Tryplera innemen.

Tryplera bevat ongeveer 96 mg kalium per dosis (3 capsules bevatten elk 32 mg kalium). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet.

Tryplera bevat ook lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bismut absorbeert röntgenstralen en kan diagnostische röntgenonderzoeken van het maagdarmkanaal beïnvloeden.

Bismut kan een tijdelijke en onschadelijke verkleuring van de ontlasting veroorzaken. Dit heeft echter geen invloed op standaardtests voor occult bloed.

Metronidazol kan een invloed hebben op bepaalde soorten bepalingen van bloedchemiewaarden, zoals aspartaataminotransferase (AST, SGOT), alanineaminotransferase (ALT, SGPT), lactaatdehydrogenase (LDH), triglyceriden, en hexokinase glucose. Nulwaarden kunnen worden waargenomen. Alle testen waarbij interferentie is gemeld, omvatten enzymatische koppeling van de test aan oxidatie-reductie van nicotinamide (NAD). De interferentie wordt veroorzaakt door de vergelijkbare absorptiepieken van NADH (340 nm) en metronidazol (322 nm) bij pH 7.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd met Tryplera. Bijgevolg worden in de volgende rubriek de interacties weergegeven die met de verschillende bestanddelen van Tryplera werden waargenomen, zoals ze in hun respectievelijke ‘Samenvatting van de productkenmerken’ of in de literatuur vermeld staan.

Alvorens de behandeling met Tryplera te starten, moet worden nagegaan of patiënten die Tryplera zullen krijgen, ook nog andere gelijktijdige medicatie nodig hebben. Hoewel er geen specifieke interacties zijn vastgesteld, lopen patiënten die veel gelijktijdige medicatie krijgen over het algemeen een groter risico op bijwerkingen. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van deze patiënten.

Interacties met bismut

Ranitidine bevordert de absorptie van bismut.

Omeprazol verhoogt de absorptie van bismut. Daarom is het aanbevolen om Tryplera en omeprazol na voedsel in te nemen om de absorptie van bismut te verminderen.

Interacties met metronidazol

Lithium

Op basis van een aantal gevallen kan metronidazol symptomen van lithiumtoxiciteit uitlokken bij patiënten die hoge doses lithium krijgen. Bij deze patiënten wordt nauwkeurige controle van de lithiumconcentraties aanbevolen.

Alcohol/disulfiram

Metronidazol heeft een goed gedocumenteerde disulfiram-achtige reactie in combinatie met alcohol (buikkrampen, misselijkheid, braken, hoofdpijn, roodheid van het gezicht). Psychotische reacties werden gemeld bij patiënten met alcoholisme die metronidazol gebruiken en in de loop van 2 weken voorafgaand aan deze behandeling disulfiram gebruikten.

Anticoagulantia

Er zijn meldingen dat metronidazol het anticoagulerend effect van warfarine en andere orale coumarine-anticoagulantia versterkt, met een verlenging van de protrombinetijd tot gevolg. Daarom is het aanbevolen om tijdens de behandeling met Tryplera de dosering van het anticoagulans op te volgen en correct aan te passen.

Fenytoïne, fenobarbital

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de microsomale leverenzymen induceren, zoals fenytoïne of fenobarbital, kan de eliminatie van metronidazol versnellen, met verminderde

plasmaconcentraties tot gevolg. Een verminderde klaring van fenytoïne werd eveneens gemeld in dergelijke gevallen. De klinische significantie van een verminderde systemische blootstelling aan metronidazol is onbekend, aangezien het relatieve aandeel van de systemische ten opzichte van de lokale antimicrobiële werking tegen *Helicobacter pylori* niet is aangetoond.

5-Fluorouracil

Metronidazol vermindert de klaring van 5-fluorouracil en kan bijgevolg leiden tot een verhoogde toxiciteit van 5-fluorouracil.

Cyclosporine

Patiënten die cyclosporine krijgen, lopen een risico op verhoogde cyclosporineconcentraties in het serum. Wanneer beide geneesmiddelen gelijktijdig moeten worden toegediend, is strikte controle van de cyclosporine- en creatinineconcentraties in het serum noodzakelijk.

Busulfan

De plasmaconcentraties van busulfan kunnen toenemen door metronidazol, wat kan leiden tot ernstige busulfantoxiciteit.

Producten die gelijktijdig worden ingenomen die het QT-interval verlengen en waarvan het metabolisme kan worden geremd door metronidazol:

De combinatie van metronidazol met stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 of CYP2C9 en die het QT-interval verlengen, moet worden vermeden (bijvoorbeeld ondansetron, amiodaron, methadon, domperidon).

Interacties met tetracycline

Methoxyfluraan

Er zijn meldingen dat gelijktijdig gebruik van tetracycline en methoxyfluraan kan leiden tot fatale niertoxiciteit.

Anticoagulantia

Het is aangetoond dat tetracycline de protrombine-activiteit in het plasma vermindert. Daarom is het aanbevolen om bij het opstarten van een behandeling met Tryplera de behandeling met anticoagulantia regelmatig te controleren en de dosis correct aan te passen.

Penicilline

Aangezien bacteriostatische geneesmiddelen, zoals tetracycline-antibiotica, de bactericide werking van penicilline kunnen verstoren, is het niet aanbevolen om deze geneesmiddelen gelijktijdig toe te dienen.

Antacida, ijzerpreparaten en zuivelproducten

De absorptie van tetracycline wordt verminderd door antacida die aluminium, calcium of magnesium bevatten, door preparaten die ijzer, zink of natriumbicarbonaat bevatten, of door zuivelproducten. De klinische significantie van een verminderde systemische blootstelling aan tetracycline is onbekend, aangezien het relatieve aandeel van de systemische ten opzichte van de lokale antimicrobiële werking tegen *Helicobacter pylori* niet is aangetoond. Daarom mogen deze producten niet gelijktijdig met Tryplera worden gebruikt.

Retinoiden

Wanneer retinoiden en tetracyclines samen worden gegeven, werd er een verhoogde incidentie van benigne intracranieële hypertensie gemeld. Dit gelijktijdig gebruik moet daarom vermeden worden (zie

rubriek 4.4). Men moet overwegen om de behandeling met retinoïden te onderbreken gedurende de korte duur van de behandeling met Tryplera.

Atovaquone

Tetracycline kan de plasmaconcentraties van atovaquone verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Afgaande op ervaring met mensen veroorzaakt tetracycline hydrochloride (een bestanddeel van Tryplera) effecten op de ontwikkeling van het gebit en het skelet wanneer Tryplera tijdens de zwangerschap wordt toegediend.

Tryplera is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Tryplera bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek heeft geen gegevens opgeleverd wat betreft de effecten van bismutsubcitraat kalium. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de effecten van colloïdaal bismutsubcitraat (colloïdaal bismutsubcitraat is vergelijkbaar met bismutsubcitraat kalium wat betreft de fysisch-chemische, structurele, biologische (*in vitro*) en farmacokinetische eigenschappen) en metronidazol op de reproductietoxiciteit.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek met metronidazol en tetracycline hydrochloride (bestanddelen van Tryplera) hebben een verminderde vruchtbaarheid bij de man aangetoond. Dieronderzoek heeft geen gegevens opgeleverd wat betreft de effecten van bismutsubcitraat kalium. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de effecten van colloïdaal bismutsubcitraat (colloïdaal bismutsubcitraat is vergelijkbaar met bismutsubcitraat kalium wat betreft de fysisch-chemische, structurele, biologische (*in vitro*) en farmacokinetische eigenschappen) op de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Metronidazol wordt uitgescheiden in de moedermelk in concentraties die vergelijkbaar zijn met de concentraties in het plasma.

Het is niet bekend of bismutsubcitraat kalium of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Tetracycline hydrochloride wordt in de moedermelk uitgescheiden en bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van vrouwen die behandeld worden met tetracycline hydrochloride zijn effecten op het gebit vastgesteld. Tryplera is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van de bekende farmacodynamische eigenschappen van de bestanddelen waaruit Tryplera is samengesteld, verwacht men geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is echter geen klinisch onderzoek verricht dat de afwezigheid van deze effecten documenteert.

Gegeneraliseerde epileptische aanvallen en duizeligheid werden gemeld bij patiënten die in behandeling waren met metronidazol. Pseudotumor cerebri (benigne intracranieële hypertensie) bij volwassenen werd geassocieerd met het gebruik van tetracycline, met als één van de klinische

symptomen tijdelijk wazig zicht (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten ingelicht worden over het mogelijk optreden van deze bijwerkingen en moeten het advies krijgen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen als deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die tijdens gecontroleerd klinisch onderzoek met Tryplera in combinatie met omeprazol werden gemeld, kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van bismutsubcitraat kalium, metronidazol en tetracycline hydrochloride, wanneer deze als afzonderlijke producten worden gegeven.

De volgende bijwerkingen werden het vaakst gemeld (zeer vaak) tijdens een behandeling met Tryplera en zijn gerangschikt naar afnemende frequentie: abnormale stoelgang, diarree, misselijkheid en dysgeusie (inclusief metaalsmaak).

Ernstige huidreacties zoals het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell, mogelijk met fatale afloop) zijn gemeld met het gebruik van Tryplera en de afzonderlijke bestanddelen, metronidazol en tetracycline. Wanneer ernstige huidreacties optreden, moet de toediening van Tryplera onmiddellijk worden gestopt.

Pseudomembraneuze colitis (*Clostridium difficile* colitis) en perifere neuropathie zijn gemeld bij het gebruik van Tryplera (zie rubriek 4.4).

b. Classificatie van bijwerkingen

De bijwerkingen zijn afkomstig van gepoolde gegevens van drie fase III gecontroleerde klinische onderzoeken (540 patiënten die blootgesteld werden aan Tryplera) en post-marketing ervaring (inclusief spontane meldingen, meldingen van regelgevende instanties en in de literatuur).

De bijwerkingen zijn als volgt naar frequentie ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse Voorkeursterm	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginale infectie	Candidiase, orale candidiase, vaginale candidiase	Pseudomembraneuze colitis
Immuunsysteemaandoeningen			Geneesmiddelen-overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie, verminderde eetlust		
Psychische stoornissen			Angst, depressie, insomnie	
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie (inclusief smaak metaal*)	Hoofdpijn, duizeligheid, somnolentie	Hypo-esthesie, paresthesie, amnesie, tremor	Perifere neuropathie, aseptische meningitis; cerebellair syndroom
Oogaandoeningen			Gezichtsvermogen wazig	

Systeem/orgaanklasse Voorkeursterm	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, nausea, abnormale ontlasting (inclusief zwarte stoelgang*)	Braken, abdominale pijn (inclusief bovenbuikpijn), dyspepsie, constipatie, droge mond, flatulentie	Tongodeem, mondulceratie, stomatitis, abdominale distentie, oprisping, tongverkleuring	
Lever- en galaandoeningen		Alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaat-aminotransferase verhoogd		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag (inclusief maculopapulaire huiduitslag, jeukende huiduitslag)	Urticaria, pruritus	Blaren, huidexfoliatie, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), DRESS-syndroom (geneesmiddelen-reactie met eosinofilie en systemische symptomen)
Nier- en urinewegaandoeningen		Chromaturie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie-aandoeningen**	Borstkaspijn, borstongemak	

* Lowest Level Term (LLT); ** High-Level Term (HLT)

MedDRA Versie 11.0

c. Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Zwarte stoelgang en verkleuring van de tong kunnen optreden met bestanddelen van bismut, vanwege de omzetting naar bismutsulfide in het maagdakanaal. Stomatitis werd toegeschreven aan bismutzouten, maar werd ook gemeld met het gebruik van metronidazol.

Zoals met andere antimicrobiële middelen kan tetracycline leiden tot de ontwikkeling van superinfecties. Candidiase (orale en vaginale) wordt waarschijnlijk veroorzaakt door tetracycline.

Duizeligheid, dysgeusie, hoofdpijn en chromaturie (donkere urine) zijn hoogstwaarschijnlijk toe te schrijven aan metronidazol.

Tijdens klinisch onderzoek met Tryplera zijn reversibele en tijdelijke verhogingen van de transaminasen waargenomen.

Cerebellair syndroom (bijv. ataxie, dysartrie, loopstoornis, nystagmus en tremor), dat weer kan verdwijnen na stopzetting van het geneesmiddel, is waargenomen bij Tryplera.

Overige belangrijke bijwerkingen uit de bijsluiters van de afzonderlijke bestandsdelen van Tryplera

Bijwerkingen die gemeld zijn met het gebruik van bismut-bestanddelen.

- Encefalopathie werd geassocieerd met het gebruik van hoge doses van verschillende bismutzouten gedurende een langere periode.

Bijwerkingen die gemeld zijn met het gebruik van metronidazol.

- Reversibele leuko-neutropenie bij langdurige behandeling; zelden, reversibele trombocytopenie.
- Generaliseerde epileptische aanvallen werden geassocieerd met metronidazoltherapie (meestal bij hoge doses of bij patiënten met verminderde nierfunctie).
- Perifere neuropathie is gemeld bij patiënten die, meestal gedurende lange periodes, metronidazol kregen. Stopzetting van metronidazol of verlaging van de dosis resulteert meestal in het volledig verdwijnen of verbeteren van de neuropathie, maar bij sommige patiënten kan deze bijwerking, ondanks deze maatregelen, aanhouden.
- Anafylaxie, dysurie, cystitis, incontinentie, pancreatitis en pseudomembraneuze enterocolitis.
- Zeer zeldzame gevallen van encefalopathie, cholestatische hepatitis en geelzucht zijn gemeld met metronidazol.
- Gevallen van ernstige onomkeerbare hepatotoxiciteit /acuut leverfalen, inclusief gevallen met fatale afloop die zeer snel optraden na aanvang van systemisch gebruik van metronidazol, zijn gemeld bij patiënten met het Cockayne syndroom (zie rubriek 4.3)

Bijwerkingen die gemeld zijn met het gebruik van tetracycline hydrochloride

- Pseudomembraneuze colitis veroorzaakt door overgroei van *Clostridium difficile* is een mogelijke complicatie bij het gebruik van tetracycline; andere superinfecties kunnen optreden, net zoals bij andere antibiotica.
- In sommige gevallen is leverfalen gemeld bij patiënten die hoge doses tetracycline kregen en bij patiënten met verminderde nierfunctie.
- Een verstoorde nierfunctie is gemeld met tetracycline, in het bijzonder een verergering van een gestoorde nierfunctie bij patiënten met bestaande vermindering van de nierfunctie. Deze effecten zijn dosisafhankelijk. Acuut nierfalen en interstitiële nefritis zijn zelden opgetreden.
- Permanente verkleuring van de tanden kan voorkomen tijdens de ontwikkeling van het gebit. Hypoplasie van het tandglazuur is ook gemeld.
- Ulceratie van de slokdarm is gemeld met tetracycline, in het bijzonder na inname van capsules of tabletten met onvoldoende water voor het slapen gaan.
- Hemolytische anemie, trombocytopenie, trombocytopenische purpura, neutropenie en eosinofilie zijn zelden gemeld met het gebruik van tetracycline.
- Pseudotumor cerebri (benigne intracraniale hypertensie) is gemeld bij volwassenen die tetracycline kregen; uitpuilende fontanellen zijn gemeld bij zuigelingen die met tetracycline werden behandeld.
- Toegenomen spierzwakte (myasthenisch syndroom) is occasioneel gemeld met het gebruik van tetracycline bij patiënten met myasthenia gravis.
- Fotosensibiliteit is gemeld bij de meeste tetracycline-antibiotica en treedt zeer zelden op met tetracycline; het lijkt eerder fototoxisch dan fotoallergisch van aard te zijn. Paresthesie kan een eerste teken zijn van dreigende fototoxiciteit.
- Faryngitis, anafylaxie, exfoliatieve dermatitis en pancreatitis.

d. Pediatrische populatie

Tryplera is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten jonger dan 12 jaar en mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 12 tot 18 jaar.

e. Andere speciale populaties

Ouderen

De ervaring bij ouderen is beperkt. Er zijn geen specifieke veiligheidsrisico's vastgesteld.

Verminderde leverfunctie

Tijdens klinisch onderzoek met Tryplera zijn tijdelijke lichte tot matige verhogingen van de leverenzymen waargenomen. Tryplera is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Verminderde nierfunctie

Tryplera is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.3). Tijdens klinisch onderzoek werd geen nierfalen toegeschreven aan Tryplera.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij overdosering moeten patiënten een arts, antigifcentrum of spoedgevallendienst contacteren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Combinaties voor de eradicaatie van *Helicobacter pylori*, ATC-code: A02BD08

Tryplera is een drievoudige vaste combinatiecapsule met bismutsubcitraat kalium, metronidazol en tetracycline hydrochloride voor de eradicaatie van *H. pylori* in combinatie met omeprazol (viervoudige therapie).

Werkingsmechanisme

Bismut

Het precieze effect van bismut bij de behandeling van *H. pylori* infecties is tot op heden onbekend. Het lijkt verbonden te zijn met directe toxiciteit op de membraanfunctie, met de remming van eiwit- en celwandsynthese, met de remming van urease enzymactiviteit, met de preventie van cytoadherentie, ATP-synthese en een aspecifieke competitieve interferentie met het ijzertransport.

Metronidazol

Het antimicrobiële werkingsmechanisme van metronidazol is afhankelijk van de nitroreductie door nitroreductase en andere reductasen tot nitro-anion radicalen. Deze radicalen beschadigen het DNA van de bacteriën, wat uiteindelijk tot celdood leidt.

Tetracycline

Tetracycline bindt in het bijzonder aan het 30S-ribosoom en verhindert de toegang van tRNA tot mRNA-ribosoomcomplex en interfereert dus met de eiwitsynthese.

Relatie tussen de farmacokinetiek en de farmacodynamiek

Bismut

De PK/PD relatie van bismutsubcitraat is niet aangetoond.

Metronidazol

De werkzaamheid is voornamelijk afhankelijk van de verhouding $C_{\max}$ (maximale serumconcentratie): MIC (minimale remmende concentratie) van de ziekteverwekker en respectievelijk van de verhouding AUC (oppervlakte onder de curve): MIC van de ziekteverwekker.

Tetracycline

De werkzaamheid is voornamelijk afhankelijk van de verhouding AUC (oppervlakte onder de curve) : MIC van de ziekteverwekker.

Resistentiemechanisme(n)

Bismut

Men heeft aangetoond dat de resistentie van Gram-negatieve bacteriën voor bismut afhankelijk is van ijzer en de opname van ijzer. De resistentie voor de remmende werking van bismut is omgekeerd evenredig aan de ijzerconcentratie en is sterk afhankelijk van de ijzertransportmechanismen.

Metronidazol

De resistentie voor *Helicobacter pylori* is verbonden met de mutaties van het NADPH-nitroreductase coderende gen. Deze mutaties voorkomen de nitroreductie van metronidazol door nitroreductase.

Tetracycline

De drie belangrijkste resistentiemechanismen die werden beschreven, zijn:

- Verminderde accumulatie van tetracycline als gevolg van ofwel een verminderde influx van antibiotica ofwel het verwerven van een energie-afhankelijke efflux,
- Verminderde toegang van tetracycline tot het ribosoom, vanwege de aanwezigheid van ribosoombeschermende eiwitten, en
- Enzymatische inactivering van tetracyclines.

Er bestaat een volledige kruisresistentie tussen metronidazol en andere imidazolen en tussen tetracycline en andere tetracyclines.

Breekpunten

Bismut

Er zijn geen soort-gerelateerde breekpunten voor bismut en *H. pylori* vastgesteld door EUCAST (Europees Comité voor Antimicrobiële Gevoeligheidstests).

Metronidazol

Metronidazol wordt getest aan de hand van de gebruikelijke dilutiemethoden. De volgende minimale remmende concentraties zijn vastgelegd voor gevoelige en resistente micro-organismen voor metronidazol:

EUCAST-breekpunten:

Soort	Gevoelig	Resistent
<i>Helicobacter pylori</i>	$\leq 4,0$ mg/l	$> 4,0$ mg/l

* voornamelijk bepaald op basis van serum farmacokinetiek

Tetracycline

Er zijn geen soort-gerelateerde breekpunten voor tetracycline en *H. pylori* vastgesteld door EUCAST. Er werd echter gebruik gemaakt van een resistentiebreekpunt voor tetracycline en *H. pylori* van 4 mg/l.

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van resistentie voor *Helicobacter pylori* varieert geografisch en met de tijd. Lokale informatie over resistentie is bijgevolg wenselijk, in het bijzonder om ervoor te zorgen dat ernstige infecties correct worden behandeld. Indien de lokale prevalentie van resistentie de werkzaamheid van Tryplera in twijfel trekt, dient men deskundig therapeutisch advies in te winnen. In het bijzonder bij ernstige infecties of ondoeltreffende behandeling dient men een microbiologische diagnose te stellen met bevestiging van het micro-organisme en de gevoeligheid voor de werkzame bestanddelen van Tryplera.

Momenteel gaat men ervan uit dat de resistentie van *Helicobacter pylori* voor tetracycline minder dan 5% is, terwijl de resistentie voor metronidazol ongeveer tussen 30% en 50% ligt. Klinische gegevens tonen een lichte daling van de eradication van *H. pylori* na behandeling met Tryplera bij patiënten met metronidazol-resistente stammen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er werden twee comparatieve onderzoeken verricht, één in Europa (hoofdonderzoek) en één in de VS (ondersteunend onderzoek), waarbij een behandeling van 10 dagen met Tryplera in combinatie met omeprazol vergeleken werd met het standaard behandelingschema voor omeprazol, amoxicilline en clarithromycine (OAC) respectievelijk gedurende 7 en 10 dagen. Beide onderzoeken waren gerandomiseerde, in parallelle groepen, open-label, actief gecontroleerde, non-inferioriteitsonderzoeken met proefpersonen met bevestigde *H. pylori* infectie. De resultaten zijn samengevat in de tabel hieronder. In beide behandelingsgroepen van beide onderzoeken bedroeg de therapietrouw meer dan 95%.

Om de impact van de antibioticaresistentie te evalueren, werden biopsieën voor cultuur genomen en de resistentie van de bacteriële stammen voor clarithromycine en metronidazol werd getest. De minimale remmende concentratie (MIC) die de gevoeligheid bepaalt, bedroeg ≤ 8 µg/ml voor metronidazol en < 1 µg/ml voor clarithromycine. De resultaten tonen aan dat Tryplera werkzaam is, ongeacht de resistentie van de bacteriënstam voor metronidazol of clarithromycine.

De impact van zweren op de werkzaamheid van de behandeling werd eveneens geëvalueerd in het Europese hoofdonderzoek. De werkzaamheid van Tryplera was vergelijkbaar bij patiënten met (een geschiedenis van) maagzweren en zonder (een geschiedenis van) maagzweren.

Eradicatiecijfers in gecontroleerde onderzoeken met Tryplera capsules (ITT & PP)								
	ITT/MITT				PP			
	Hoofdonderzoek voor EU		Ondersteunend onderzoek		Hoofdonderzoek voor EU		Ondersteunend onderzoek	
Behandelingen	Tryplera + Ome-prazol	OAC	Tryplera + Ome-prazol	OAC	Tryplera + Ome-prazol	OAC	Tryplera + Ome-prazol	OAC
Duur van de behandeling	10 dagen	7 dagen	10 dagen	10 dagen	10 dagen	7 dagen	10 dagen	10 dagen
Aantal evalueerbaar voor ITT/MITT/PP	218	222	138	137	178	161	120	124
Geëradiceerd, n (%)	174 (79,8% ^a 92,6% ^b)	123 (55,4% ^a 67,6% ^b)	121 (87,7%)	114 (83,2%)	166 (93,3%)	112 (69,6%)	111 (92,5%)	108 (87,1%)
Eradicatiecijfers bij patiënten met een maagzweer	18/20 (90,0%)	18/29 (62,1%)	NB	NB	18/19 (94,7%)	15/18 (83,3%)	NB	NB
Eradicatiecijfers bij dyspepsie zonder ulceratie	155/196 (79,1%)	103/189 (54,5%)	NB	NB	147/158 (93,0%)	95/141 (67,4%)	NB	NB
Eradicatiecijfers voor:								
Resistent voor metronidazol	40/48 (83,3%)	31/54 (57,4%)	41/51 (80,4%)	NB	38/42 (90,5%)	28/41 (68,3%)	38/44 (86,4%)	NB
Gevoelig voor metronidazol	101/123 (82,1%)	70/120 (58,3%)	68/74 (91,9%)	NB	98/103 (95,1%)	64/90 (71,7%)	61/64 (95,3%)	NB
Resistent voor clarithromycine	33/38 (86,8%)	2/29 (6,9%)	NB	3/14 (21,4%)	30/33 (90,9%)	2/25 (8,0%)	NB	3/13 (23,1%)
Gevoelig voor clarithromycine	108/133 (81,2%)	99/145 (68,3%)	NB	93/101 (92,1%)	106/112 (94,6%)	90/106 (84,9%)	NB	88/93 (94,6%)
ITT = Intentie om te behandelen. MITT = Aangepaste intentie om te behandelen. NB = Niet bepaald. PP = Per Protocol. ^a Ontbrekende waarden weergegeven als niet-eradicatie. ^b Analyse van de waargenomen gevallen.								

De veiligheidsgegevens afkomstig van deze onderzoeken zijn opgenomen in de gepoolde informatie in rubriek 4.8.

Pediatrische populatie

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tryplera in alle subgroepen van pediatrische patiënten, omdat het specifieke geneesmiddel waarschijnlijk onveilig is (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bismutsubcitraat kalium (bismut)

Bismutsubcitraat kalium heeft een relatief lange eliminatiehalfwaardetijd in plasma en bloed. Daarom is de accumulatie waargenomen na 4 herhaalde doses Tryplera die gelijktijdig werden toegediend met 20 mg omeprazol tweemaal per dag gedurende 10 dagen. De steady state plasma- en bloedconcentraties van bismut werden over het algemeen tegen Dag 4 bereikt. De gemiddelde steady

state plasma- en bloedconcentraties van bismut op Dag 10 waren lager dan 50 µg/l bij alle proefpersonen. Sporadisch werden bij een aantal proefpersonen echter plasma- en bloedconcentraties van bismut waargenomen die hoger waren dan 50 µg/l (respectievelijk 12 en 8 van de 28 proefpersonen voor plasma- en bloedconcentraties), met waarden boven 100 µg/l bij 2 proefpersonen (bij 1 proefpersoon voor zowel bloed als plasma, en bij 1 proefpersoon alleen voor plasma), hoewel de verhoogde waarden slechts tijdelijk waren en telkens gedurende minder dan een uur werden waargenomen.

Er waren geen uitgesproken verschillen tussen de plasma- en bloedconcentraties van bismut bij elke meting tot Dag 10 van de dosering en bij steady state op Dag 10, wat aantoont dat bismut zich verspreid in de bloedcelcompartimenten. De schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2el}$) van bismut in het plasma werd geschat tussen 21 en 90 uur. Door de mogelijke associatie van bismut met bloedcellen was de $T_{1/2el}$ van bismut in het bloed echter langer (geschat tussen 192 en 605 uur bij individuele proefpersonen).

Metronidazol

Na orale toediening wordt metronidazol goed opgenomen en de piekplasmaconcentratie wordt 1 à 2 uur na toediening bereikt. Plasmaconcentraties van metronidazol zijn evenredig aan de toegediende dosis en een orale toediening van 500 mg resulteert in een piekplasmaconcentratie van ongeveer 12 µg/ml.

Metronidazol wordt voornamelijk als onveranderd bestanddeel in het plasma teruggevonden samen met lagere concentraties van de 2-hydroxymethyl metaboliet. Minder dan 20% van het circulerend metronidazol bindt aan plasma-eiwitten. Metronidazol wordt ook teruggevonden in cerebrospinaal vocht, speeksel en moedermelk in concentraties die vergelijkbaar zijn met de concentraties in het plasma.

Bij normale vrijwilligers bedraagt de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van metronidazol 8 uur. De belangrijkste eliminatieroute van metronidazol en zijn metabolieten is via de urine (60% tot 80% van de dosis), waarbij 6% tot 15% van de dosis wordt uitgescheiden via de feces. De metabolieten die in de urine worden teruggevonden, zijn voornamelijk het resultaat van oxidatie van een zijketen [1-(β-hydroxyethyl) 2-hydroxymethyl-5-nitroimidazol en 2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl-azijnzuur] en glucuronide-conjugatie, waarbij ongeveer 20% van het totaal onveranderd metronidazol is. De renale klaring van metronidazol bedraagt ongeveer 10 ml/min/1,73m³.

De farmacokinetiek van metronidazol bij een eenmalig dosis wordt niet gewijzigd door een verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is de plasmaklaring van metronidazol verlaagd.

Tetracycline hydrochloride

Tetracycline wordt opgenomen (60%-90%) in de maag en in het bovenste deel van de dunne darm. De aanwezigheid van voedsel, melk of kationen kan de mate van absorptie significant verminderen. In het plasma bindt tetracycline in verschillende mate aan plasma-eiwitten. Het wordt door de lever in de gal geconcentreerd en wordt in hoge concentraties en in biologisch actieve vorm uitgescheiden in de urine en in de feces.

Tetracycline verspreidt zich in de meeste types van lichaamsweefsel en lichaamsvocht. Het verspreidt zich in de gal en ondergaat enterohepatische recirculatie in verschillende mate. Tetracycline is geneigd zich te lokaliseren in tumoren, necrotisch of ischemisch weefsel, in lever en milt, en vormt tetracycline-calcium orthofosfaatcomplexen op plaatsen van nieuwe botvorming of tandontwikkeling. Tetracycline passeert makkelijk de placenta en wordt in hoge mate uitgescheiden in de moedermelk.

Tryplera capsules

De klinische significantie van systemische, in vergelijking met lokale, concentraties van werkzame bestanddelen wat betreft de antimicrobiële werking van Tryplera tegen *Helicobacter pylori* is niet aangetoond. Bij gezonde mannelijk vrijwilligers is comparatief onderzoek verricht naar de biologische beschikbaarheid van metronidazol (375 mg), tetracycline (375 mg) en bismutsubcitraat kalium (420 mg, overeenkomstig met 120 mg bismutoxide (Bi_2O_3)) toegediend als Tryplera of als 3 gelijktijdig toegediende afzonderlijke capsuleformuleringen. De farmacokinetische parameters voor de verschillende werkzame bestanddelen, toegediend als afzonderlijke capsuleformuleringen of als Tryplera, waren vergelijkbaar.

De farmacokinetische parameters voor metronidazol, hydrochloride en bismut werden ook bepaald wanneer Tryplera werd toegediend in nuchtere toestand of na inname van voedsel. Voedsel verminderde de systemische absorptie van de drie Tryplera-bestanddelen, met een vermindering van de AUC-waarden voor metronidazol, tetracycline hydrochloride en bismut met respectievelijk 6%, 34% en 60%. De vermindering van de absorptie van de drie Tryplera-bestanddelen na inname van voedsel wordt niet als klinisch significant beschouwd. De verlengde maagretentie is wellicht bevorderlijk, aangezien hierdoor de blootstelling van *H. Pylori* aan bismut, metronidazol en tetracycline hydrochloride waarschijnlijk wordt verlengd. Tryplera moet na de maaltijd worden toegediend (ontbijt, middag- en avondmaal) en voor het slapen gaan (liefst met een snack), in combinatie met omeprazol tweemaal per dag (ontbijt en avondmaal) (zie rubriek 4.2).

Omeprazol capsules

De invloed van omeprazol op de absorptie van bismut werd onderzocht bij 34 gezonde vrijwilligers die gedurende 6 dagen Tryplera (4x daags) met of zonder omeprazol (20 mg 2x daags) kregen toegediend. Met omeprazol was de mate van absorptie van bismut afkomstig van Tryplera significant hoger dan wanneer er geen omeprazol werd gegeven. Zonder omeprazol bedragen de $C_{\max}$ en de AUC respectievelijk 8,1 (84% CV) en 48,5 (28% CV). Terwijl met omeprazol de $C_{\max}$ en de AUC respectievelijk 25,5 (69% CV) en 140,9 (42% CV) bedragen. Concentratie-afhankelijke neurotoxiciteit is geassocieerd met langdurig gebruik van bismut en zal wellicht niet optreden bij een korte behandeling of bij steady state bloedconcentratie lager dan 50 ng/ml. Eén proefpersoon bereikte tijdelijk een maximale bismutconcentratie ($C_{\max}$) van meer dan 50 ng/ml (73 ng/ml) na meervoudige doses Tryplera met omeprazol. Tijdens het onderzoek vertoonde de patiënt geen symptomen van neurotoxiciteit. Er is geen klinisch bewijs dat aantoonde dat korte-termijn blootstelling aan $C_{\max}$ -concentraties hoger dan 50 ng/ml verbonden is met neurotoxiciteit.

De invloed van verminderde nier- en leverfunctie op blootstelling aan Tryplera werd niet onderzocht. De blootstelling van metronidazol en tetracycline hydrochloride werd echter wel onderzocht (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 4.8).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen niet-klinisch onderzoek verricht ter evaluatie van de effecten van gecombineerd gebruik van bismutsubcitraat kalium, tetracycline hydrochloride en metronidazol.

Niet-klinische gegevens beschikbaar voor colloïdaal bismutsubcitraat (colloïdaal bismutsubcitraat is vergelijkbaar met bismutsubcitraat kalium wat betreft de fysisch-chemische, structurele, biologische (MIC *in vitro* onderzoek) en farmacokinetische eigenschappen), duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Niet-klinische gegevens beschikbaar voor tetracycline hydrochloride duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Bij mannelijke ratten was de vruchtbaarheid verminderd (effecten op de spermatozoa en testes). Resultaten van dieronderzoek tonen aan dat tetracycline de placenta passeert, dat het wordt teruggevonden in foetaal weefsel en dat het toxische effecten kan hebben op de ontwikkelende foetus (vaak verbonden met een vertraagde ontwikkeling van het skelet). Bewijs van embryotoxiciteit werd tevens gevonden bij dieren die in de vroege zwangerschap werden behandeld. Tetracycline wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

Niet-klinische gegevens beschikbaar voor metronidazol duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Het is aangetoond dat metronidazol carcinogeen is bij muizen en ratten. Bij mannelijke muizen en ratten was de vruchtbaarheid verminderd (effecten op de spermatozoa en testes). Metronidazol was niet teratogeen bij muizen, ratten of konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat (E572)
Talk (E553b)
Lactosemonohydraat

De capsule zelf:

Titaniumdioxide (E171)
Gelatine

Drukinkt:

Rood ijzeroxide (E172)
Schellak
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles met een sluiting moeilijk te openen door kinderen, spoel van cellulosevezel met een droogmiddel (silicagel).
Verpakking van 120 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het wordt aanbevolen om geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC te spoelen en niet in de vuilnisbak te gooien. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften zodat ze niet in het milieu terechtkomen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS

149 Boulevard Bataille de Stalingrad

69100 Villeurbanne

Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 135795

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 augustus 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST – GOEDKEURING VAN DE TEKST