



Pyloripac® Retrat

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Iansoprazol + levofloxacino + amoxicilina

cápsula de liberação retardada + comprimido revestido +
cápsula

30 mg + 500 mg + 500 mg

PYLORIPAC® RETRAT

lansoprazol

levofloxacino

amoxicilina

APRESENTAÇÃO

Cada blíster contém: 2 cápsulas de liberação retardada de lansoprazol 30 mg, 1 comprimido revestido de levofloxacino 500 mg e 4 cápsulas de amoxicilina 500 mg: embalagem com 10 blísters.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 15 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de liberação retardada de lansoprazol contém:

lansoprazol 30 mg
excipientes q.s.p. 1 cápsula
(amido, carbonato de magnésio, polimetacrílico copoliacrilato de etila, dióxido de silício, dióxido de titânio, hidróxido de sódio, hiprolose, hipromelose, polissorbato 80, macrogol, povidona, sacarose, talco).

Cada comprimido revestido de levofloxacino contém:

levofloxacino hemi-hidratado 512,46 mg (correspondente a 500 mg de levofloxacino)
excipientes q.s.p. 1 comprimido
(celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, estearilfumarato de sódio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio).

Cada cápsula de amoxicilina contém:

amoxicilina tri-hidratada 574, mg (correspondente a 500 mg de amoxicilina).
excipientes q.s.p. 1 cápsula
(celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento da eliminação da bactéria *Helicobacter pylori* associada a úlceras gástricas ou duodenais ativas ou cicatrizadas. Após a falha do tratamento de primeira linha ou reinfeção pela bactéria *H. pylori* indica-se o uso de PYLORIPAC RETRAT. Esta nova tentativa de tratamento é

importante porque a eliminação do *H. pylori* reduz o índice de recorrência dessas úlceras, diminuindo assim a necessidade de futuros tratamentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos recentes mostram boa eficácia e tolerabilidade do levofloxacino no tratamento de pacientes com 2 falhas consecutivas na erradicação do *H. pylori* (1-4).

Zullo e colaboradores avaliaram a eficácia da combinação levofloxacino-amoxicilina no tratamento de pacientes, onde a falha terapêutica já estava estabelecida, em duas ou mais tentativas terapêuticas. A infecção bacteriana foi avaliada pelo teste rápido da urease e histologia de biópsias gástricas com endoscopia. Os pacientes receberam durante 10 dias um IBP (inibidor da bomba de prótons) associado com 250 mg de levofloxacino duas vezes ao dia (total de 500 mg ao dia) e amoxicilina 1 g duas vezes ao dia (total de 2 g ao dia). Após quatro semanas de terapia a erradicação do *H. pylori* foi avaliada por uma nova endoscopia ou pelo teste do Carbono 13 expirado. Os resultados mostram êxito em 88,2% dos casos (95% IC = 77,4 – 99,0), boa adesão e presença de efeitos adversos leves em 20,1%, onde não foi necessário interromper o tratamento. A conclusão demonstra que um tratamento de 10 dias com o binômio antibiótico levofloxacino-amoxicilina associado a um IBP se apresenta como uma forma segura e bem sucedida na abordagem terapêutica para o re-tratamento do *H. pylori* (5).

Teodore *et. al.*, avaliaram as taxas de erradicação do *H. pylori* pelo ITT (intenção de tratamento) e pelo PP (população do protocolo). Um total de 540 pacientes recebeu a primeira linha de tratamento (inibidor de bomba de prótons + amoxicilina + claritromicina) e deste, 380 pacientes apresentaram erradicação do *H. pylori* e 40 pacientes abandonaram o estudo (ITT 70,3%; PP 76%). Os 120 pacientes remanescentes, *H. pylori*-positivos, receberam a terapia quádrupla (inibidor de bomba de prótons + bismuto + metronidazol + tetraciclina) e nestes o *H. pylori* foi erradicado em 83 pacientes, enquanto 7 abandonaram o tratamento (ITT 69,1%; PP 73,45%).

Finalmente os 30 pacientes que se mantinham *H. pylori*-positivos, foram tratados com a terceira linha de tratamento, incluindo um inibidor de bomba de prótons + amoxicilina + levofloxacino, e o *H. pylori* foi erradicado em 21 pacientes com nenhum abandono (ITT 70%; PP 70%), o que representa 70% de sucesso na terapêutica (6,7). Pelo “II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*” (1), o *H. pylori* deve ser erradicado nas seguintes situações:

- Úlcera gastroduodenal, ativa ou cicatrizada;
- Linfoma MALT de baixo grau;
- Pós-cirurgia para câncer gástrico avançado, em pacientes submetidos à gastrectomia parcial;
- Pós-ressecção de câncer gástrico precoce (endoscópica ou cirúrgica);
- Gastrite histológica intensa.

1- Coelho LG, ZATERKA, S. II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*. Arquivos de Gastroenterologia, v. 42, n. 2, p. 128-32, 2005.

2- Rege R.V, Jones D. Current role of surgery in peptic ulcer disease. In: FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L.S.; SLEISENGER, M.H. (eds.). Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management. 7 ed. Philadelphia: Saunders, 2002. p. 797-809.

- 3- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-81.
- 4- Chiba N, Lahaie R, Fedorak RN, Bailey R, Van Zanten SV, Bernucci B. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease: current evidence for management strategies. Can Fam Physician 1998;44:1481-8.
- 5- Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Lorenzetti R, Marignani M, Angeletti S, Ierardi E, Morini S. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for Helicobacter pylori eradication. Dig Liver Dis 2003;35:232-6.
- 6- Wolle K, Malfertheiner P. Treatment of Helicobacter pylori. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21(2):315-24.
- 7- Theodore Rokkas, Panos Sechopoulos, Ioannis Robotis, Georgios Margantinis and Dimitrios Pistiolas. Cumulative H. pylori Eradication Rates in Clinical Practice by Adopting First and Second-Line Regimens Proposed by the Maastricht III Consensus and a Third-Line Empirical RegimenCumulative H. pylori Eradication Rates in Clinical Practice. The American Journal of Gastroenterology 104, 21-25 (January 2009).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

- **lansoprazol**

Quimicamente, lansoprazol é 2 - [[3 - metil - 4 - (2,2,2-trifluoroetoxi) - 2 piridil] metil] sulfinil] benzimidazol.

Mecanismos de ação

O lansoprazol é um benzimidazol substituído, uma categoria de substâncias anti-secretoras que não apresentam propriedades anticolinérgicas ou antagonistas de receptores H₂ da histamina, mas que suprimem a secreção gástrica por inibição específica do sistema da enzima (H⁺, K⁺) ATPase, na superfície secretora das células parietais gástricas. O lansoprazol é primeiramente transferido para a região secretora de ácido das células parietais da mucosa gástrica e transformado na forma ativa através da reação de conversão por ácido. Este produto de reação combina com os gruposSH do (H⁺K⁺)-ATPase que é localizado na região secretora de ácido e desempenha uma função na bomba de próton, suprimindo a atividade enzimática com objetivo de inibir a secreção de ácido. Como esse sistema enzimático é conhecido como a bomba ácida (de prótons), do interior das células parietais, lansoprazol é caracterizado como inibidor da bomba de ácido, ou bomba de prótons, do estômago, bloqueando o passo final da secreção ácida. Esse efeito é dose-dependente e leva à inibição da secreção ácida gástrica, tanto basal quanto estimulada, independentemente do estímulo. A inibição da secreção ácida gástrica persiste por até 36 horas após uma dose única. Assim, a meia-vida de eliminação plasmática de lansoprazol não reflete a duração da sua supressão da secreção ácida gástrica. As cápsulas contêm grânulos com cobertura entérica (lansoprazol é instável em meio ácido), de forma que a liberação e a absorção do fármaco iniciam-se somente no duodeno.

- Atividade inibitória da secreção ácido-gástrica
- 1. Para secreção ácido-gástrica estimulada pela pentagastrina

Através da administração oral única ou através da administração oral de 30 mg de lansoprazol por 7 dias em adultos saudáveis, foi observada uma inibição importante na secreção ácido-gástrica, sustentada por 24 horas após a administração.

2. Para secreção ácido-gástrica estimulada pela insulina

Através da administração oral de 30 mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 dias consecutivos em adultos saudáveis, foi observada uma inibição importante na secreção ácido-gástrica.

3. Para secreção ácido-gástrica noturna

Através da administração oral de 30 mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 dias consecutivos, em adultos saudáveis, foi observada uma inibição importante na secreção ácido-gástrica.

4. Para secreção ácido-gástrica de 24 horas

Através da administração oral de 30 mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 dias consecutivos, em adultos saudáveis, foi observada uma inibição importante na secreção ácido-gástrica durante o dia em um teste de amostragem de suco gástrico de 24 horas.

5. Monitoramento do pH gástrico por -24 horas

Através da administração oral de 30 mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 dias consecutivos em adultos saudáveis ou em pacientes com úlcera duodenal em período de cicatrização, foi observada uma inibição importante na secreção ácido-gástrica durante o dia.

6. Monitoramento do pH esofágico inferior por -24 horas

Através da administração oral de 30 mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 a 9 dias consecutivos em pacientes com esofagite de refluxo, foi observada uma inibição importante do refluxo gastroesofágico.

• levofloxacino

O levofloxacino é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro pertencente à classe das fluoroquinolonas. O levofloxacino é o enantiômero S(-) (forma levógira) da substância ofloxacino racêmica.

Mecanismo de ação

Como um agente antibacteriano da classe das fluoroquinolonas, o levofloxacino age no complexo da DNA girase e topoisomerase IV.

• Espectro antibacteriano

O levofloxacino é altamente bactericida *in vitro*. Seu espectro antibacteriano abrange várias bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, tais como estafilococo, estreptococo incluindo Pneumococci, Enterobacteriaceae, *Haemophilus influenzae*, bactérias Gram-negativas não-fermentativas e microrganismos atípicos.

“Breakpoints”

Os pontos de corte preliminares de CIM (Concentração Inibitória Mínima) recomendados pelo CLSI dos Estados Unidos (Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais) para o levofloxacino, separando os microrganismos suscetíveis, os intermediariamente suscetíveis e os microrganismos resistentes, são:

Classe de microrganismos	Concentração inibitória mínima – CIM (mg/L)	Zona de inibição (mm)
Suscetíveis	≤ 2	≥ 17
Intermediariamente suscetíveis	4	16 – 14
Resistentes	≥ 8	≤ 13

Resistência

A resistência ao levofloxacino é adquirida através de um processo gradual pela mutação em locais alvo em topoisomerases tipo II, DNA girase e topoisomerase IV. Outros mecanismos de resistência, tais como barreiras de permeação (comum em *Pseudomonas aeruginosa*) e mecanismo de efluxo, também podem afetar a suscetibilidade do levofloxacino.

Devido ao mecanismo de ação, geralmente não há resistência cruzada entre o levofloxacino e outras classes de agentes antibacterianos.

O levofloxacino é altamente bactericida *in vitro* e seu espectro antibacteriano cobre muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

- **amoxicilina**

A amoxicilina é quimicamente conhecida como D-(-)-alfa-amino-p.-hidroxibenzil penicilina, uma aminopenicilina semisintética do grupo betalactâmico de antibióticos. Tem amplo espectro de atividade antibacteriana contra muitos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, agindo através da inibição da biossíntese do mucopeptídeo da parede celular.

A amoxicilina age rapidamente como bactericida e possui o perfil de segurança de uma penicilina. A amoxicilina é susceptível à degradação por betalactamasas e, portanto, o espectro de atividade deste medicamento não abrange os microrganismos que produzem essas enzimas.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

- **lansoprazol**

Absorção

A absorção do lansoprazol é rápida, com $C_{\text{máx}}$ média ocorrendo aproximadamente 1,7 horas após a dose oral e a biodisponibilidade absoluta é de mais de 80%. Em indivíduos saudáveis, a meia-vida plasmática média ($\pm DP$) foi de 1,5 ($\pm 1,0$) horas. A $C_{\text{máx}}$ e a AUC são reduzidas em aproximadamente 50% a 70% caso o lansoprazol seja

administrado 30 minutos após a refeição quando comparado com a condição de jejum. A refeição não exerce efeito significativo caso o lansoprazol seja administrado antes das refeições.

Distribuição

A ligação protéica do lansoprazol é de 97%. A ligação às proteínas plasmáticas é constante acima da variação de concentrações de 0,05 a 5 µg/mL.

Metabolismo e Excreção

O lansoprazol é extensivamente metabolizado no fígado. Dois metabólitos foram identificados em quantidades mensuráveis no plasma (os derivados do lansoprazol sulfinil hidroxilados e sulfonas). Estes metabólitos têm muito pouca ou nenhuma atividade antissecradora. Acredita-se que o lansoprazol seja transformado em duas espécies ativas, as quais inibem a secreção ácida pelo bloqueio da bomba de próton [sistema enzimático (H^+K^+ ATPase)] na superfície secretória das células parietais gástricas. Estas duas espécies ativas não estão presentes na circulação sistêmica. A meia-vida de eliminação plasmática do lansoprazol não reflete a duração da supressão da secreção ácida gástrica. Assim, a meia-vida de eliminação plasmática é de menos que 2 horas, enquanto que o efeito inibidor ácido dura mais que 24 horas.

Eliminação

Após administração de uma dose oral única de lansoprazol, quase não houve excreção urinária da forma inalterada do fármaco. Em um estudo, após dose única oral de lansoprazol marcado com C14, aproximadamente um terço da radiação administrada foi excretada na urina e dois terços foram recuperados nas fezes. Isso implica em excreção biliar significativa dos metabólitos.

A farmacocinética do lansoprazol não se altera com doses múltiplas e não ocorre acúmulo.

Populações Especiais

- Uso em idosos

A depuração de lansoprazol é reduzida em pacientes idosos, com meia-vida de eliminação aumentada em aproximadamente 50% a 100%. Uma vez que a meia-vida média em idosos permanece entre 1,9 e 2,9 horas, a administração repetida de doses diárias não resultam em acúmulo de lansoprazol. Os níveis de pico plasmático não são aumentados em idosos. Não é necessário qualquer ajuste na dose nesta população de pacientes.

- Gênero

Não foram encontradas diferenças na farmacocinética e nos resultados de pH intragástrico em um estudo que comparou 12 pacientes do sexo masculino e 6 pacientes do sexo feminino que receberam lansoprazol.

- Pacientes com Insuficiência Renal

Em pacientes com insuficiência renal severa, a ligação às proteínas plasmáticas é reduzida em 1,0% a 1,5% após administração de 60 mg de lansoprazol. Os pacientes com insuficiência renal apresentaram meia-vida de eliminação reduzida e redução na AUC total (livre ou ligada). Entretanto, a AUC para o lansoprazol livre no

plasma não estava relacionada com o grau de insuficiência renal; e a $C_{\text{máx}}$ e a $T_{\text{máx}}$ (tempo para atingir a concentração máxima) não foram diferentes do que a C_{max} e T_{max} dos pacientes com função renal normal. Não é necessário qualquer ajuste na dose de lansoprazol em pacientes com disfunção renal.

- Pacientes com Insuficiência Hepática

Em pacientes com vários distúrbios hepáticos crônicos, a meia-vida plasmática média foi prolongada de 1,35 horas para 3,2 a 7,2 horas. Um aumento de até 500% foi observado no estado de equilíbrio em pacientes com distúrbios hepáticos quando comparado a indivíduos saudáveis. Uma redução na dose de lansoprazol deve ser considerada em pacientes com insuficiência hepática severa.

- Raça

Os parâmetros farmacocinéticos médios agrupados de lansoprazol de doze estudos de fase 1 nos Estados Unidos ($N=513$) foram comparados com os parâmetros farmacocinéticos médios de dois estudos asiáticos ($N=20$). As AUCs médias de lansoprazol em pacientes asiáticos foram aproximadamente o dobro daquelas observadas nos dados agrupados dos pacientes dos Estados Unidos; entretanto, a variabilidade intra-individual foi alta. Os valores de C_{max} foram comparáveis.

- **levofloxacino**

Absorção

O levofloxacino administrado por via oral é rápido e quase completamente absorvido, com pico de concentração plasmática obtida dentro de 1 – 2 horas ($C_{\text{max}}: 5,2 \pm 1,2 \mu\text{g/mL}$ após doses únicas de 500 mg de levofloxacino). A biodisponibilidade absoluta é de 99 - 100%.

O levofloxacino apresenta uma farmacocinética linear variando entre 50-1000 mg.

A ingestão de alimentos apresenta pequeno efeito na absorção do levofloxacino.

O estado de equilíbrio é atingido num período de 48 horas após a administração de 500 mg uma ou duas vezes ao dia.

Distribuição

O volume médio de distribuição do levofloxacino é aproximadamente 100 L após doses únicas e repetidas de 500 mg, indicando uma ampla distribuição dos tecidos corpóreos.

Aproximadamente 30-40% está ligado às proteínas séricas.

Penetração nos tecidos e fluido corpóreos

Penetração na mucosa brônquica, fluido de revestimento epitelial e macrófagos alveolares

As concentrações máximas de levofloxacino na mucosa brônquica e no fluido de revestimento epitelial após dose única de 500 mg por via oral foram de 8,3 µg/g e 10,9 µg/mL, respectivamente com níveis de penetração na mucosa brônquica e fluido de revestimento epitelial sérico de 1,1 a 1,8 e 0,8 a 3, respectivamente. Estas concentrações foram alcançadas em aproximadamente -1 hora ou 4 horas após a administração, respectivamente.

Após 5 dias de administração oral de 500 mg, a concentração média 4 horas após a última administração foi 9,94 µg/mL no fluido de revestimento epitelial e 97,9 µg/mL nos macrófagos alveolares.

- Penetração nos tecidos pulmonares

As concentrações máximas de levofloxacino no tecido pulmonar após 500 mg por via oral foram de aproximadamente 11,3 µg/g e foram alcançadas entre 4-6 horas após a administração com níveis de penetração do tecido pulmonar para o plasma variando entre 2-5.

- Penetração nos fluidos vesiculares

Nos fluidos de vesículas, as concentrações máximas de levofloxacino de 4,0 e 6,7 µg/mL foram alcançadas 2 – 4 horas após a administração, após 3 dias de tratamento com doses de 500 mg, uma ou duas vezes ao dia, respectivamente com uma proporção (fluido vesicular/plasma) de aproximadamente 1.

- Penetração no tecido ósseo

O levofloxacino apresenta boa penetração no tecido cortical e poroso, tanto no fêmur proximal quanto distal, com níveis de penetração (osso/plasma) de 0,1 a 3. A concentração máxima de levofloxacino no fêmur proximal esponjoso após 500 mg por via oral foi de aproximadamente 15,1 µg/g, 2 horas após a administração.

- Penetração no fluido cérebro-espinal

O levofloxacino apresenta baixa penetração no fluido cérebro-espinal.

- Penetração no tecido prostático

Após administração oral de 500 mg de levofloxacino uma vez ao dia durante três dias, as concentrações médias no tecido prostático foram 8,7 µg/g após 2 horas; a proporção de concentração média próstata/plasma foi 1,84.

- Concentração urinária

As concentrações urinárias médias 8 – 12 horas após administração de uma dose oral única de 150 mg, 300 mg ou 600 mg de levofloxacino foram de 44 µg/mL, 91 µg/mL e 162 µg/mL, respectivamente.

- Metabolismo

Uma proporção muito pequena do levofloxacino é metabolizado, sendo os metabólitos: o desmetil-levofloxacino e N-óxido levofloxacino. Estes metabólitos somam menos de 5% da dose e são excretados na urina.

O levofloxacino é estável estereoquimicamente e não é submetido à inversão quiral.

- Eliminação

Após administração oral, o levofloxacino é eliminado de modo relativamente lento no plasma ($t_{1/2}$: 6-8h). A excreção é principalmente por via renal (> 85% da dose administrada).

A depuração corpórea total aparente média do levofloxacino após dose única de 500 mg foi $175 \pm 29,2$ mL/min.

Não existem diferenças importantes na farmacocinética do levofloxacino após administração intravenosa ou oral, sugerindo que as rotas oral e intravenosa são intercambiáveis.

Populações Especiais

- Insuficiência Renal

A farmacocinética do levofloxacino é afetada pela insuficiência renal. Quando a função renal está reduzida, a eliminação renal e a depuração são diminuídas, e a meia-vida de eliminação é aumentada.

Farmacocinética na Insuficiência Renal após dose oral única de 500 mg

CL_{Cr}	[mL/min]	< 20	20 - 49	50 - 80
CRL	[mL/min]	13	26	57
$t_{1/2}$	[h]	35	27	9

- Pacientes idosos

Não há diferenças significativas na cinética do levofloxacino entre jovens e pacientes idosos, exceto aquelas diferenças associadas à depuração de creatinina.

- Gênero

As análises separadas de pacientes do sexo masculino e feminino não mostraram nenhuma diferença clínica relevante na farmacocinética do levofloxacino.

- amoxicilina

Absorção

A amoxicilina é bem absorvida. Sua administração oral na dosagem de 3 vezes ao dia geralmente produz altos níveis plasmáticos, independentemente do momento da ingestão de alimentos. A amoxicilina apresenta uma boa penetração nas secreções bronquiais e elevadas concentrações urinárias na forma de antibiótico inalterado.

Distribuição

A amoxicilina não é altamente ligada a proteínas plasmáticas; cerca de 18% do total da droga presente no plasma são ligados a proteínas. A amoxicilina se difunde rapidamente na maioria dos tecidos e líquidos corporais, com

exceção do cérebro e da medula espinhal. A inflamação geralmente aumenta a permeabilidade das meninges às penicilinas, e isso pode ser aplicado à amoxicilina.

Excreção

A principal via de eliminação da amoxicilina são os rins. Cerca de 60% a 70% de amoxicilina são excretados inalterados pela urina durante as primeiras seis horas após a administração de uma dose padrão. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente uma hora.

A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como ácido penicílico inativo, em quantidades equivalentes a 10% a 25% da dose inicial.

A administração simultânea de probenecida retarda a excreção da amoxicilina.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

- **lansoprazol**

Os dados pré-clínicos não revelaram quaisquer riscos para humanos com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de doses repetidas, toxicidade em reprodução e genotoxicidade.

Em dois estudos de carcinogenicidade em ratos, o lansoprazol produziu uma hiperplasia da célula ELC (célula tipo-enterocromafin) gástrica de maneira dose-relacionada e carcinoides da célula ELC associadas com hipergastrinemia devido à inibição da secreção ácida. Também foi observada metaplasia intestinal, assim como hiperplasia de Célula de Leydig e tumores de Célula de Leydig benigno. Após 18 meses de tratamento, foi observada atrofia retinal. Isto não foi observado em macacos, cães e camundongos. Nos estudos de carcinogenicidade em ratos foi observada hiperplasia de célula ELC gástrica dose-dependente, assim como tumores hepáticos e adenoma da rede testicular (rete testis). A relevância clínica destes achados não é conhecida.

- **levofloxacino**

Toxicidade aguda

Os valores da dose letal média (DL50) obtidos em camundongos e ratos após administração oral de levofloxacino foram de 1500-2000 mg/kg. A administração de 500 mg/kg, por via oral, em macacos, induziu poucos efeitos além de vômito.

Toxicidade crônica (doses repetidas)

Foram conduzidos estudos com gavagem em ratos e macacos com duração de um e seis meses. As doses foram de 50, 200, 800 mg/kg/dia e 20, 80, 320 mg/kg/dia durante 1 e 6 meses em ratos e 10, 30, 100 mg/kg/dia e 10, 25, 62,5 mg/kg/dia durante 1 e 6 meses em macacos.

Os sinais de reações ao tratamento foram discretos em ratos, com efeitos leves principalmente na dose de 200 mg/kg/dia ou mais, com discreta redução no consumo de alimentos e alteração leve dos parâmetros

hematológicos e bioquímicos. Foi concluído nesse estudo que o NOEL (Nível de Não Observação de Efeito Adverso) foi de 200 e 20 mg/kg/dia após 1 e 6 meses, respectivamente.

A toxicidade após dose oral em macacos foi mínima com redução no peso corpóreo de 100 mg/kg/dia concomitante com salivação, diarreia e diminuição do pH urinário em alguns animais nesta dose. Não foi observada toxicidade no estudo de 6 meses. Os NOELs foram definidos como sendo 30 e 62,5 mg/kg/dia após 1 e 6 meses, respectivamente.

No estudo de seis meses, o NOEL foi definido como sendo 20 e 62,5 mg/kg/dia em ratos e macacos, respectivamente.

Carcinogenicidade

Não foi observada nenhuma indicação de potencial carcinogênico em estudo de 2 anos, em ratos com administração dietética (0, 10, 30 e 100 mg/kg/dia).

Genotoxicidade

Na ausência de ativação metabólica, o levofloxacino não induziu mutações gênicas em células bacterianas ou de mamíferos, porém induziu aberrações cromossômicas em células de pulmão de hamster chinês *in vitro* em concentrações iguais ou superiores a 100 µg/mL. Testes *in vivo* (micronúcleos, alteração de cromátides irmãs, síntese de DNA não programada e testes letais dominantes) não mostraram qualquer potencial genotóxico.

Teratogenicidade

O levofloxacino não foi teratogênico em ratos, em doses orais tão altas quanto 810 mg/kg/dia. Nenhuma teratogenicidade foi observada em coelhos em dose oral de até 50 mg /kg/dia.

Toxicidade reprodutiva

O levofloxacino não causou dano na fertilidade ou no desenvolvimento reprodutivo em ratos com doses orais tão altas quanto 360 mg/kg/dia. O levofloxacino não apresentou efeito na fertilidade, e seu único efeito no feto foi a maturação retardada como resultado de toxicidade materna.

Fototoxicidade

Estudos em ratos após administração oral ou intravenosa mostraram que o levofloxacino apresenta atividade fototóxica apenas em doses muito elevadas. O levofloxacino não demonstrou qualquer potencial genotóxico nos ensaios de fotomutagenicidade e reduziu o potencial de desenvolvimento de tumor nos ensaios de photocarcinogenicidade.

Toxicidade nas articulações

Em comum com outras fluoroquinolonas, o levofloxacino mostrou efeito na cartilagem (vesículas e cavidades) em ratos e cães. Estes efeitos foram mais característicos em animais jovens.

4. CONTRAINDIÇÕES

- **lansoprazol**

O lansoprazol é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao lansoprazol ou a qualquer componente da fórmula.

O lansoprazol não deve ser coadministrado com atazanavir devido a uma redução significativa na exposição do atazanavir.

- **levofloxacino**

O levofloxacino é contraindicado:

- em pacientes com hipersensibilidade ao levofloxacino, a outras quinolonas ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto;
- em pacientes com epilepsia;
- em pacientes com histórico de distúrbios no tendão (particularmente o de Aquiles) relacionadas à administração de fluoroquinolona;
- em crianças ou adolescentes;
- durante a gravidez;
- em mulheres lactantes.

O uso durante a gravidez, em mulheres lactantes, em crianças e adolescentes, está contraindicado porque, a julgar pelos experimentos em animais, o risco de danos causados na cartilagem epifisária de organismos em crescimento, não pode ser excluído completamente.

- **amoxicilina**

A amoxicilina é uma penicilina e não deve ser administrada a pacientes com histórico de hipersensibilidade a antibióticos betalactâmicos (p. ex.: penicilinas e cefalosporinas)

Este medicamento é contraindicado para menores de 15 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- **lansoprazol**

Uma vez que o lansoprazol é eliminado predominantemente por via biliar, o perfil farmacocinético de lansoprazol pode ser modificado por insuficiência hepática moderada a severa, bem como em idosos. Deve-se ter cautela quando lansoprazol for administrado em pacientes idosos com disfunção hepática.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

- **levofloxacino**

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas. Portanto, informação local sobre resistência é necessária; o diagnóstico microbiológico com isolamento do patógeno e a demonstração de sua suscetibilidade devem ser pesquisados, especialmente no caso de infecções severas ou falha na resposta ao tratamento.

***S. aureus* resistente à meticilina (SARM)**

O *S. aureus* resistente à meticilina possui muito provavelmente co-resistência às fluoroquinolonas, incluindo levofloxacino. Portanto, o levofloxacino não é recomendado para o tratamento de infecções por SARM conhecidas ou suspeitas a menos que os resultados laboratoriais tenham confirmado suscetibilidade do organismo ao levofloxacino.

Prevenção de fotossensibilização

Embora a fotossensibilização seja muito rara com levofloxacino, é recomendado que os pacientes não se exponham desnecessariamente à excessiva luz solar direta ou aos raios U.V. artificiais (p. ex. luz ultravioleta, solarium), durante o tratamento e por 48 horas após a descontinuação do tratamento a fim de prevenir a fotossensibilização.

Superinfecção

Como outros antibióticos, o uso de levofloxacino, especialmente se prolongado, pode resultar em um crescimento excessivo de organismos não suscetíveis. Avaliações repetidas das condições dos pacientes são essenciais. Devem ser tomadas medidas apropriadas, caso ocorra superinfecção durante o tratamento.

Devido à baixa eficácia em organismos anaeróbios, que são comuns em infecções intra-abdominais, em caso de suspeita de infecção por microrganismo anaeróbio, o uso deste medicamento deve ser associado ao uso de fármacos anaerobicidas.

Pacientes com deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase

Pacientes com defeito latente ou real na atividade da glicose-6-fosfato desidrogenase podem estar predispostos a reações hemolíticas quando tratados com agentes antibacterianos quinolônicos e isto tem que ser levado em consideração quando da utilização do levofloxacino.

Pacientes predispostos a convulsões

Como com qualquer outra quinolona, o levofloxacino deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes predispostos à convulsão. Estes pacientes podem estar com lesão pré-existente do sistema nervoso central, ou em tratamento concomitante com fentanilo e anti-inflamatórios não esteroidais similares ou com fármacos que diminuem o limiar da convulsão cerebral, como a teofilina (vide “**Interações Medicamentosas**”).

Colite pseusomembranosa

A ocorrência de diarreia, particularmente se for severa, persistente e/ou com sangue, durante ou após o tratamento com levofloxacino pode ser indicativa de colite pseudomembranosa devido ao *Clostridium difficile*. Na suspeita de colite pseudomembranosa, a administração de levofloxacino deve ser interrompida imediatamente.

O tratamento com antibiótico específico apropriado deve ser iniciado imediatamente (p. ex. vancomicina oral, teicoplanina oral ou metronidazol). Produtos que inibem o peristaltismo são contraindicados nesta situação.

Tendinite

A tendinite, raramente observada com quinolonas, pode ocasionalmente levar à ruptura envolvendo particularmente o tendão de Aquiles. Este efeito indesejado pode ocorrer nas primeiras 48 horas de tratamento e pode ser bilateral. Os pacientes idosos estão mais predispostos à tendinite. O risco de ruptura de tendão pode ficar aumentado na administração concomitante de corticosteroides. Caso haja suspeita de tendinite, o tratamento com este medicamento deve ser interrompido imediatamente.

O tratamento apropriado (p. ex. imobilização) deve ser iniciado no tendão afetado.

Reações de hipersensibilidade

O levofloxacino pode causar reações de hipersensibilidade sérias, potencialmente fatais (por exemplo, angioedema até choque anafilático), ocasionalmente após dose inicial (vide “**Reações Adversas**”). Os pacientes devem descontinuar o tratamento e procurar ajuda médica imediatamente.

Reação bolhosa severa

Casos de reações bolhosas severas na pele tais como síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica foram reportados com levofloxacino (vide “**Reações Adversas**”). Caso ocorra qualquer distúrbio de pele e/ou mucosa, os pacientes devem entrar em contato com seu médico imediatamente antes de continuar o tratamento.

Distúrbios hepatobiliares

Casos de necrose hepática, incluindo falha hepática fatal, foram reportados com levofloxacino, principalmente em pacientes com doenças de base severas, como por exemplo, sepse (vide “**Reações Adversas**”). Os pacientes devem ser aconselhados a interromper o tratamento e entrarem em contato com seu médico caso sinais e sintomas de doença hepática tais como, anorexia, icterícia, urina escura, prurido, e abdômen macio, se desenvolvam.

Prolongamento do intervalo QT

Foram relatados casos muito raros de prolongamento do intervalo QT em pacientes utilizando fluoroquinolonas, incluindo levofloxacino.

Deve-se ter cautela quando do uso de fluoroquinolonas, incluindo levofloxacino, em pacientes com fatores de risco conhecidos para o prolongamento do intervalo QT, tais como:

- distúrbio eletrolítico (hipocalêmia, hipomagnesemia)
- síndrome do QT longo congênito
- doença cardíaca (por exemplo: insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, bradicardia)
- uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT (por exemplo: antiarrítmicos classes IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos)

Os pacientes idosos e as mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos que prolongam o intervalo-QTc. Portanto, deve-se ter cautela quando as fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino, são utilizadas nestas populações de pacientes. (vide “**Pacientes Idosos**”, “**Interações Medicamentosas**”, “**Reações Adversas**”, “**Superdose**”)

Disglicemia

Como com todas as quinolonas, foram relatados distúrbios na concentração de glicose no sangue, incluindo ambos, hiperglicemia e hipoglicemia, geralmente em pacientes diabéticos recebendo tratamento concomitante com agentes hipoglicemiantes orais (p.ex. glibenclamida) ou com insulina. Casos de coma hipoglicêmico foram reportados. Em pacientes diabéticos recomenda-se um monitoramento cuidadoso da glicose sanguínea (vide “**Reações Adversas**”).

Exacerbação da miastenia gravis

As fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino, apresentam atividade de bloqueio neuromuscular e podem exacerbar a fraqueza muscular em pacientes com miastenia gravis. Reações adversas sérias pós-comercialização, incluindo insuficiência pulmonar requerendo suporte respiratório e óbito, foram associados com o uso de fluoroquinolonas em pacientes com miastenia gravis. O levofloxacino não é recomendado em pacientes com histórico conhecido de miastenia gravis (vide “**Reações Adversas**”).

Neuropatia periférica

Foi relatada neuropatia periférica sensorial ou sensorimotora, a qual pode ser de início rápido, em pacientes recebendo fluoroquinolonas, incluindo levofloxacino. Caso o paciente apresente sintomas de neuropatia, o levofloxacino deve ser suspenso. Isso minimizará o possível risco de desenvolvimento de uma condição irreversível (vide “**Reações Adversas**”).

Inalação por Antrax

Inalação por Antrax: o uso em humanos é baseado nos dados de suscetibilidade do *Bacillus anthracis* *in vitro* e em dados experimentais com animais, junto com dados limitados em humanos. Os médicos que tratam este tipo de inalação devem referenciar-se aos consensos nacionais e internacionais com relação ao tratamento com Antrax.

- **amoxicilina**

Antes de iniciar o tratamento com amoxicilina, deve-se fazer uma investigação cuidadosa das reações prévias de hipersensibilidade do paciente a penicilinas ou cefalosporinas. Sensibilidade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas é bem documentada. Há relatos de reações de hipersensibilidade (anafilactoides) graves e ocasionalmente fatais em pacientes sob tratamento com penicilinas. Essas reações são mais prováveis em indivíduos com histórico de hipersensibilidade a antibióticos betalactâmicos (vide “**Contraindicações**”). Se uma reação alérgica ocorrer, a amoxicilina deve ser descontinuada e deve ser instituída uma terapia alternativa. Reações anafiláticas sérias podem exigir um tratamento de emergência imediato com adrenalina. Pode ser necessário o uso de oxigênio, esteroides intravenosos e manejo das vias aéreas, incluindo intubação.

Deve-se evitar a amoxicilina se houver suspeita de mononucleose infecciosa, já que a ocorrência de *rashes* eritematosos (mobiliformes) após o uso de amoxicilina tem sido associada a esta condição.

O uso prolongado também pode, ocasionalmente, resultar em supercrescimento de microrganismos não sensíveis.

Colite pseudomembranosa tem sido relatada com o uso de antibióticos e a gravidade pode variar de leve a grave (risco de vida). Portanto, é importante considerar o diagnóstico em pacientes que desenvolveram diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser avaliado.

Deve-se ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal (vide “**Posologia e Modo de Usar**”).

Muito raramente se observou cristalúria em pacientes com redução do débito urinário e que estavam predominantemente em terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é aconselhável manter ingestão hídrica e débito urinário adequados a fim de reduzir a possibilidade de cristalúria por amoxicilina (vide “**Superdose**”).

Casos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (INR aumentada) têm sido relatados em pacientes que receberam amoxicilina e anticoagulantes orais. Deve ser realizada monitorização apropriada quando anticoagulantes são prescritos concomitantemente. Ajustes na dose de anticoagulantes orais podem ser necessários para manter o nível desejado de anticoagulação.

Gravidez e lactação

- **lansoprazol**

Estudos em animais não mostraram potencial teratogênico para lansoprazol. Entretanto, não existem estudos adequados ou bem controlados na gestação humana. Lansoprazol deve ser administrado com cautela durante a gravidez após avaliação médica criteriosa. Não é conhecido se lansoprazol é excretado no leite materno. A amamentação deve ser evitada caso a administração de lansoprazol seja necessária para a mãe.

- **levofloxacino**

Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas e lactantes. Os estudos de reprodução em animais não levantaram qualquer preocupação específica. Entretanto, esta contraindicação é baseada na ausência

de dados humanos e devido ao risco de danos em estudos experimentais utilizando fluoroquinolonas, incluindo o levofloxacino, nas cartilagens de organismos em crescimento, esta atitude restritiva é justificada (vide “**Contraindicações e Toxicidade nas Articulações**”).

- **amoxicilina**

A segurança da utilização deste medicamento na gravidez não foi estabelecida por estudos controlados em mulheres grávidas. Os estudos de reprodução realizados avaliaram o uso da amoxicilina em camundongos e ratos em doses até dez vezes maiores que as indicadas para seres humanos e não revelaram nenhuma evidência de danos na fertilidade ou prejuízo aos fetos relacionados à medicação. Se for necessário o tratamento com antibióticos durante a gravidez, a amoxicilina pode ser considerada apropriada quando os benefícios potenciais justifiquem os riscos potenciais associados ao medicamento.

A amoxicilina pode ser administrada durante a lactação. Com exceção do risco de sensibilidade relacionada à excreção de quantidades mínimas de amoxicilina pelo leite materno, não existem efeitos nocivos conhecidos para o bebê lactente.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações Especiais

- **lansoprazol**

Insuficiência hepática: redução na dose é sugerida em pacientes com insuficiência hepática severa.

Insuficiência renal: evitar o uso em pacientes com depuração de creatinina menor que 30 mL/min.

- **levofloxacino**

Insuficiência renal: a dose de levofloxacino deve ser ajustada nos pacientes com insuficiência renal, uma vez que é excretado principalmente pelos rins.

Idosos: as doses recomendadas são válidas também para pacientes idosos. Não há necessidade de ajuste das doses, desde que esses pacientes não tenham alterações na função renal.

- **amoxicilina**

Idosos: as penicilinas têm sido empregadas em pacientes idosos e nenhum problema específico à geriatria foi documentado até o presente. Entretanto, pacientes idosos são mais suscetíveis a apresentarem insuficiência renal relacionada à idade, fato que pode requerer um ajuste na dose para estes pacientes que recebem penicilinas, como a amoxicilina.

Insuficiência renal: na insuficiência renal, a excreção do antibiótico será retardada e, dependendo do grau de insuficiência, pode ser necessário reduzir a dose diária total, de acordo com o seguinte esquema:

Adultos e crianças acima de 40 Kg:

Insuficiência leve (*clearance* de creatinina maior do que 30 mL/min): nenhuma alteração na dose;

Insuficiência moderada (*clearance* de creatinina 10 a 30 mL/min): máximo 500 mg, duas vezes ao dia;

Insuficiência grave (*clearance* de creatinina menor do que 10 mL/min): máximo 500 mg uma vez ao dia.

Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Algumas reações adversas (p. ex. tontura/vertigem, sonolência, distúrbios visuais) podem prejudicar a habilidade dos pacientes em se concentrar e reagir; portanto, podem constituir um risco em situações nas quais essas habilidades são de extrema importância (por exemplo dirigir veículos ou operar máquinas).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- lansoprazol**

O lansoprazol é metabolizado pelo sistema do citocromo P450. Estudos clínicos mostraram que lansoprazol não tem interações clínicas com varfarina, antipirina, indometacina, aspirina, ibuprofeno, fenitoína, prednisona, antiácidos à base de hidróxido de alumínio e magnésio, ou diazepam, em indivíduos saudáveis. Quando lansoprazol é administrado concomitantemente com teofilina, um pequeno aumento (10%) na depuração de teofilina foi observado. Devido à pequena magnitude e à direção desse efeito sobre a depuração da teofilina, dificilmente esta interação representará preocupação do ponto de vista clínico. Mesmo assim, os pacientes devem ser monitorados, pois alguns casos individuais podem necessitar de titulação adicional da dose de teofilina, quando lansoprazol for iniciado ou interrompido, para assegurar níveis sanguíneos clinicamente efetivos. Administração concomitante de lansoprazol e sucralfato retarda a absorção de lansoprazol e reduz sua biodisponibilidade em aproximadamente 30%. Portanto, lansoprazol deve ser tomado pelo menos 30 minutos antes do sucralfato. Não há diferença estatisticamente significante no C_{max} quando lansoprazol é administrado uma hora depois de preparados antiácidos com hidróxido de alumínio e magnésio.

Como lansoprazol causa inibição profunda e duradoura da secreção ácida gástrica, é teoricamente possível que possa interferir na absorção de fármacos em que o pH gástrico seja um importante determinante da biodisponibilidade (p. ex.: cetoconazol, ésteres da ampicilina, sais de ferro, digoxina).

Alterações em Testes Laboratoriais

As seguintes alterações nos testes laboratoriais foram relatadas como eventos adversos:

Elevação nos níveis de TGO e TGP; elevação da creatinina sérica; elevação dos níveis de fosfatase alcalina; elevação dos níveis de globulinas; elevação dos níveis de GGTP; leucocitose ou leucopenia; alteração na contagem dos glóbulos vermelhos; aumento dos níveis séricos de bilirrubina; eosinofilia; hiperlipemia; alterações hidroeletrolíticas; plaquetose ou plaquetopenia; elevação dos níveis de gastrina.

- levofloxacino**

Interação medicamento – alimento

Não existe interação clinicamente significativa de levofloxacino com alimentos. Os comprimidos podem, portanto, ser administrados concomitantemente a alimentos.

Precauções de uso

Produtos contendo magnésio, alumínio, ferro ou zinco

É recomendado que preparações contendo cátions bivalentes ou trivalentes tais como sais de zinco ou de ferro ou produtos contendo magnésio ou alumínio (tais como antiácidos), não sejam administradas duas horas antes ou depois da administração de levofloxacino.

O carbonato de cálcio apresenta mínimo efeito na absorção oral do levofloxacino.

Sucralfato

A biodisponibilidade de levofloxacino é significativamente reduzida quando administrado concomitantemente com sucralfato. Caso o paciente esteja recebendo sucralfato e levofloxacino, é recomendável administrar o sucralfato duas horas após a administração deste medicamento.

Teofilina, fembufeno ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais similares

Os dados de estudos clínicos indicam que não houve interação farmacocinética entre levofloxacino e teofilina. Entretanto, pode ocorrer uma redução pronunciada no limiar convulsivo com a administração concomitante de quinolonas e teofilina, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais ou outros agentes que diminuem o limiar da convulsão. As concentrações de levofloxacino foram cerca de 13% maiores na presença de fembufeno do que quando administrados isoladamente.

Probenecida e cimetidina

Deve-se ter cautela na administração concomitante de levofloxacino com fármacos que afetam a secreção tubular renal, como probenecida e cimetidina, especialmente em pacientes com insuficiência renal. A probenecida e cimetidina apresentam um efeito estatisticamente significativo na eliminação do levofloxacino. A depuração renal do levofloxacino foi reduzida pela cimetidina (24%) e probenecida (34%). Isto ocorre porque ambos os fármacos são capazes de bloquear a secreção tubular renal do levofloxacino. Entretanto, nas doses testadas no estudo, é improvável que as diferenças cinéticas estatisticamente significativas tenham relevância clínica.

Ciclosporina

A meia-vida da ciclosporina é aumentada em 33% quando administrada juntamente com levofloxacino. Uma vez que este aumento não é clinicamente relevante, não é requerido o ajuste da dose da ciclosporina.

Antagonista da Vitamina K

Tem-se relatado alteração nos testes de coagulação (tempo de protrombina corrigido) e/ou sangramento, os quais podem ser graves em pacientes tratados concomitantemente com levofloxacino e antagonistas da vitamina K (ex.: varfarina).

Portanto, os parâmetros de coagulação devem ser monitorados em pacientes tratados com antagonistas da vitamina K.

Medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT

O levofloxacino, da mesma forma que outras fluoroquinolonas, deve ser utilizado com cautela em pacientes recebendo medicamentos conhecidos por prolongar o Intervalo QT (por exemplo: antiarrítmicos classes IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (vide “**Advertências e Precauções - Prolongamento do Intervalo QT**”).

Outros

Estudos de farmacologia clínica foram conduzidos para investigar possíveis interações farmacocinéticas entre levofloxacino e alguns fármacos comumente prescritos. A farmacocinética do levofloxacino não foi afetada em qualquer proporção clinicamente significativa quando este foi administrado concomitantemente aos seguintes fármacos: digoxina, glibenclamida, ranitidina e varfarina.

Alterações em testes laboratoriais

O levofloxacino pode inibir o crescimento do *Mycobacterium tuberculosis* e, portanto, pode fornecer resultados falso-negativos nos diagnósticos bacteriológicos da tuberculose (vide “**Propriedades Farmacodinâmicas**”).

Em pacientes tratados com levofloxacino, a determinação de opioides na urina pode apresentar resultados falso-positivos. Pode ser necessário confirmar exames de opioides através de métodos mais específicos.

Elevação nos níveis de TGO e TGP; aumento da bilirrubina e creatinina; eosinofilia; leucopenia; neutropenia; trombocitopenia; agranulocitose; pancitopenia.

- **amoxicilina**

A probenecida reduz a secreção tubular renal da amoxicilina. Portanto, o uso concomitante com amoxicilina pode resultar em níveis maiores e de duração mais prolongada da amoxicilina no sangue.

Assim como outros antibióticos, a amoxicilina pode afetar a flora intestinal, levando a uma menor reabsorção de estrógenos, e reduzir a eficácia de contraceptivos orais combinados.

A administração concomitante de allopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de reações alérgicas de pele. Na literatura, há casos raros de aumento da Razão Normalizada Internacional (RNI) aumentado em pacientes tratados com acenocumarol ou varfarina para os quais é prescrito amoxicilina. Se a coadministração for necessária, o tempo de protrombina ou a razão normalizada internacional devem ser cuidadosamente monitorados com a introdução ou retirada do tratamento com a amoxicilina.

Alterações em Testes Laboratoriais:

Recomenda-se que, na realização de testes para verificação da presença de glicose na urina durante o tratamento com amoxicilina, sejam usados métodos de glicose oxidase enzimática. Devido às altas concentrações urinárias da amoxicilina, leituras falso-positivas são comuns com métodos químicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PYLORIPAC RETRAT dever ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 18 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

- lansoprazol: cápsula gelatinosa dura de cor vermelho escarlate/branco, contendo microgrânulos.
- amoxicilina: cápsula gelatinosa dura azul escuro e amarelo-ouro, contendo pó branco a levemente amarelado.
- levofloxacino: comprimido revestido, oblongo, na cor salmão, convexo, sulcado numa face e liso na outra.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Retirar os comprimidos e as cápsulas, imediatamente antes do uso. O PYLORIPAC RETRAT deve ser administrado por via oral com água.

Posologia

Pela manhã, ao acordar (em jejum), tomar ao mesmo tempo 1 cápsula de lansoprazol 30 mg, 1 comprimido de levofloxacino 500 mg e 2 cápsulas de amoxicilina 500 mg. Aguardar pelo menos 30 minutos para se alimentar. À noite, em jejum de 3 horas, tomar ao mesmo tempo 1 cápsula de lansoprazol 30 mg e 2 cápsulas de amoxicilina 500 mg. Aguardar pelo menos 30 minutos para se alimentar. O tratamento é recomendado durante 10 dias ou conforme orientação médica.

Caso o paciente se esqueça de tomar PYLORIPAC RETRAT no horário recomendado, não deve ingerir duas doses ao mesmo tempo. Os comprimidos e cápsulas seguintes devem ser tomados no horário habitual. Em caso de ineficácia, comunicar ao médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Este medicamento pode causar algumas reações indesejáveis. Caso você tenha uma reação alérgica, deve parar de tomar o medicamento e informar seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

- **Reação comum (> 1/100 e < 1/10):**

- lansoprazol: em curto prazo (até 8 semanas de duração) foram diarreia, constipação, tontura, náusea e cefaleia, dores no estômago, flatulência e dispepsia, fadiga, vômito. Com exceção dos pacientes sendo tratados para erradicação de infecção de *Helicobacter pylori*, se a diarreia persistir, a administração de lansoprazol deve ser descontinuada, devido à possibilidade de colite microscópica com engrossamento do feixe de colágeno ou infiltração de células inflamatórias observadas na submucosa do intestino grosso. Na maioria dos casos, os sintomas de colite microscópica se resolvem após a descontinuação do tratamento com lansoprazol.

- amoxicilina: diarreia, náusea e *rash* cutâneo.

- levofloxacino: cefaleia, tontura, náusea, diarreia, vômito, aumento de enzimas hepáticas (por exemplo: TGP/TGO), insônia.

- **Reação incomum (> 1/1000 e < 1/100):**

- lansoprazol: anorexia, constipação, dispepsia, eructação, flatulência, agitação, sonolência, insônia, ansiedade, mal-estar, *rash*, elevação de TGO e TGP.

- amoxicilina: vômito, urticária e prurido.

- levofloxacino: prurido, erupção cutânea, urticária, artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, dispepsia, vertigem, dispneia, sonolência, tremor, disgeusia (vide “**Advertências e Precauções**”), aumentos da bilirrubina e creatinina sérica, eosinofilia, leucopenia, astenia, infecção fúngica e proliferação de outros microrganismos resistentes, ansiedade, estado confusional.

- **Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1000):**

- levofloxacino: distúrbio visual como, por exemplo, visão borrada, tinnitus, insuficiência renal aguda (por exemplo, nefrite intersticial, depressão, reações psicóticas (p. ex. alucinações, paranoia), parestesia, agitação, sonhos anormais, pesadelos, convulsão, taquicardia, hipotensão, problemas no tendão incluindo tendinite (p. ex. tendão de Aquiles), fraqueza muscular, que é de especial importância em pacientes com miastenia gravis (vide “**Advertências e Precauções – Exacerbação da Miastenia Gravis**”), hipoglicemia especialmente em pacientes diabéticos, hipotensão, pirexia, angioedema, neutropenia, trombocitopenia.

- lansoprazol: candidíase do esôfago, pancreatite, petequias, perda de cabelo, Síndrome de Stevens-Johnson, depressão, alucinações, confusão, vertigens, câimbras, tremores, hepatite, icterícia, inflamação dos rins, diminuição das células do sangue, inchaço das mãos e pernas, palpitações e dores no peito, dores musculares e articulares, perturbações do paladar e visuais, febre, sudorese em excesso, chiado no peito, impotência, nefrite intersticial (com possível progressão para insuficiência renal).

- **Reação muito rara (< 1/10.000):**

- lansoprazol: colite, estomatite, língua preta, agranulocitose, ginecomastia, galactorreia, choque anafilático, mal estar geral, aumento dos níveis de colesterol e das triglicérides, necrólise epidérmica tóxica, fosfatase alcalina.

- amoxicilina: leucopenia reversível (incluindo neutropenia grave ou agranulocitose), trombocitopenia reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina; como com outros antibióticos, reações alérgicas graves, incluindo edema angioneurótico, anafilaxia (vide “**Advertências e Precauções**”), doença do soro e vasculite por hipersensibilidade. Em caso de reação de hipersensibilidade, deve-se descontinuar o tratamento; hipercinesia, vertigem e convulsões (podem ocorrer convulsões em pacientes com função renal prejudicada ou que usam altas doses); candidíase mucocutânea; colite associada a antibióticos (inclusive a pseudomembranosa e a hemorrágica), língua pilosa negra; hepatite e icterícia colestásica; aumento moderado de AST e/ou ALT (o significado desse aumento ainda não está claro); reações cutâneas com eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa e exantema pustuloso generalizado agudo; nefrite intersticial e cristalúria (vide “**Superdose**”).

- levofloxacino: crises de porfiria em pacientes com porfiria.

- **Outras reações possíveis:**

- lansoprazol: lupus eritematoso cutâneo, hipomagnesemia, pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, prurido, reação anafilática, hepatite, LDH (lactato desidrogenase) e gama-GT ou valores anormais nos testes de função hepática.

- levofloxacino (reações pós-comercialização): prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, torsade poites, os quais podem resultar em parada cardíaca (vide “**Advertências e Precauções**” e “**Superdose**”); reações de fotossensibilidade (vide “**Advertências e Precauções**”), hipoestesia, audição prejudicada, broncoespasmo; diarreia com sangue, que em casos muito raros pode ser indicativa de enterocolite, incluindo colite pseudomembranosa (vide “**Advertências e Precauções**”); distúrbios no paladar e olfato, choque anafilático/anafilactoide, que podem ocorrer algumas vezes após a primeira dose; ruptura do tendão (p. ex. tendão de Aquiles); rompimento de ligamento, ruptura muscular, artrite, hiperglicemia, coma hipoglicêmico, dano hepático severo, incluindo casos de insuficiência hepática aguda, algumas vezes fatal foram reportados com levofloxacino, principalmente em pacientes com doenças subjacentes graves (por exemplo, sepse), hepatite; pancitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora sensorial periférica (vide “**Advertências e Precauções**”), discinesia, ageusia, parosmia incluindo anosmia, desmaio, pneumonite alérgica, febre, sintomas extrapiramidais e outras alterações na coordenação muscular, vasculite de hipersensibilidade e Síndrome de Stevens-Johnson (vide “**Advertências e Precauções**”), necrólise epidermal tóxica, eritema multiforme, estomatite, reações psicóticas com comportamentos de auto-risco, incluindo atos ou idealizações suicidas, rabdomiólise. Reações mucocutâneas podem algumas vezes ocorrer até após a primeira dose.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Se o paciente ingerir uma dose muito grande deste medicamento acidentalmente, deve procurar um médico ou um centro de intoxicação imediatamente. O apoio médico imediato é fundamental para adultos e crianças, mesmo se os sinais e sintomas de intoxicação não estiverem presentes.

- lansoprazol: até o momento, não há informação disponível sobre superdose em humanos. Em ratos e camundongos, a administração oral de doses até 5.000 mg/kg (aproximadamente 250 vezes a dose em humanos), não resultou em morte de animais. O lansoprazol não é removido da circulação por hemodiálise.
- levofloxacino: de acordo com estudos de toxicidade em animais, os sinais mais importantes após a ocorrência de superdose oral aguda com levofloxacino são: sintomas no Sistema Nervoso Central como confusão, vertigens, alterações de consciência e convulsões. Efeitos no SNC incluindo estado de confusão, convulsões, alucinações e tremores foram observados pós-comercialização. Podem ocorrer reações gastrintestinais como náuseas e erosões da mucosa. Em estudos de farmacologia clínica realizados com uma dose supraterapêutica foram observados aumento do intervalo QT. Em casos de superdose, o paciente deve ser observado cuidadosamente (incluindo monitorização do ECG) e tratamento sintomático deve ser implementado. Em caso de superdose aguda, deve-se considerar também a lavagem gástrica e podem-se utilizar antiácidos para a proteção da mucosa gástrica. A hemodiálise, incluindo diálise peritoneal e CAPD (diálise peritoneal ambulatorial contínua) não é efetiva em remover o levofloxacino do corpo. Não existe antídoto específico.
- amoxicilina: efeitos gastrointestinais tais como náusea, vômitos e diarreia podem ser evidentes e sintomas de desequilíbrio de água/eletrolítos devem ser tratados sintomaticamente.

Observou-se a possibilidade de a amoxicilina causar cristalúria, que em alguns casos pode levar à insuficiência renal (vide “**Advertências e Precauções**”). A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos

CRF-SP nº 10.772

MS - 1.0181.0579

Registrado por:

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP

CNPJ 50.929.710/0001-79

Fabricado por:



Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Lotes 1 a 10 – Conjunto 6 – Trecho 5
Pólo de Desenvolvimento Econômico JK
Santa Maria – DF
Indústria Brasileira

IB151013



Medley.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/05/2014	Gerado no momento do peticionamento	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2014	Gerado no momento do peticionamento	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2014	-	VPS	10 blisters com 2+2+4 cada