

# Pyloripac<sup>®</sup> Retrat

Medley Farmacêutica Ltda.

lansoprazol + levofloxacino + amoxicilina

cápsula de liberação retardada + comprimido revestido +  
cápsula

30 mg + 500 mg + 500 mg

## PYLORIPAC<sup>®</sup> 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 blísteres.

### 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, polimetacrílicocopolíacrilato 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, croscopovidona, 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 Regimen Cumulative *H. pylori* Eradication Rates in Clinical Practice. *The American Journal of Gastroenterology* 104, 21-25 (January 2009).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

- **lansoprazol**

##### Mecanismos de ação

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 grupos SH 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.

- 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.

#### **Efeito associativo na erradicação do *Helicobacter pylori***

Através do uso concomitante com lansoprazol, foi observado um aumento na concentração tecidual do estômago tanto da amoxicilina quanto da claritromicina após administração oral (ratos).

A função do lansoprazol nesta terapia tripla incluindo a amoxicilina e a claritromicina é aumentar o pH intragástrico levando a uma melhora da atividade antibacteriana da amoxicilina e da claritromicina.

- **levofloxacino**

O levofloxacino é um agente antibacteriano sintético de amplo espectro pertencente à classe das fluoroquinolonas, de administração oral e intravenosa. 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	$\leq 2$	$\geq 17$
Intermediariamente suscetíveis	4	16 – 14
Resistentes	$\geq 8$	$\leq 13$

### Resistência

A resistência ao levofloxacino é adquirida através de um processo gradual pela mutação em locais alvo em ambos os tipos de topoisomerases 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.

- **amoxicilina**

A amoxicilina é quimicamente conhecida como D-(-)-alfa-amino-p.-hidroxibenzil penicilina, uma aminopenicilina semissintética 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 betalactamases 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  $C_{máx}$  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  $C_{máx}$  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  $\mu$ g/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 e sulfonas hidroxilados). Estes metabólitos têm muito pouca ou nenhuma atividade antissecretora. 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 moléculas ativas não estão presentes na circulação sistêmica. Assim, a meia-vida de eliminação plasmática é de menos que 2 horas, enquanto que o efeito inibidor ácido dura mais que 24 horas. Por isso, a meia-vida de eliminação plasmática de lansoprazol não reflete a duração da supressão da secreção de ácido gástrico.

### **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 resulta 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.

- Pacientes pediátricos

1 a 17 anos de idade: A farmacocinética de lansoprazol foi estudada em pacientes pediátricos com refluxo gastroesofágico com idades entre 1 e 11 anos e 12 a 17 anos em dois estudos clínicos independentes. Em crianças de 1 a 11 anos, o lansoprazol foi administrado 15 mg por dia para indivíduos com peso  $\leq 30$  kg e 30 mg por dia para indivíduos com peso superior a 30 kg. Os valores médios de  $C_{m\acute{a}x}$  e AUC observados no dia 5 após a dosagem foram semelhantes entre os dois grupos e não foram afetados pelo peso ou idade dentro de cada grupo utilizado no estudo. Em adolescentes com idades entre 12 a 17 anos, os indivíduos foram randomizados para receber lansoprazol a 15 mg ou 30 mg por dia. Os valores médios de  $C_{m\acute{a}x}$  e AUC de lansoprazol não foram afetados pelo peso corporal ou idade; e foram observados aumentos proporcionais à dose nos valores médios de  $C_{m\acute{a}x}$  e AUC entre os dois grupos do estudo. No geral, a farmacocinética de lansoprazol em pacientes pediátricos com idades entre 1 e 17 anos foram semelhantes às observadas em adultos saudáveis.

Recém-nascido a menos de um ano de idade: A farmacocinética de lansoprazol foi estudada em pacientes pediátricos com refluxo gastroesofágico com idade inferior a 28 dias e 1 a 11 meses. Comparado aos adultos saudáveis recebendo 30 mg, recém-nascidos tiveram maior exposição (valores médios de AUC normalizados baseados em peso 2,04- e 1,88 vezes maiores com doses de 0,5 mg / kg / dia e 1 mg / kg / dia, respectivamente). Lactentes com idade  $\leq 10$  semanas tiveram valores de *clearance* e exposição semelhantes aos recém-nascidos. Lactentes com idade superior a 10 semanas que receberam 1 mg / kg / dia tiveram valores médios de AUC que eram semelhantes aos adultos que receberam uma dose de 30 mg.

- 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  $C_{\text{máx}}$  e  $T_{\text{máx}}$  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 graus de insuficiência hepática crônica, a meia-vida plasmática média foi prolongada de 1,5 horas para 3,2 a 7,2 horas. Um aumento de até 500% na AUC média 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 interindividual foi alta. Os valores de  $C_{\text{máx}}$  foram comparáveis.

- **levofloxacino**

#### **Absorção**

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



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

Alimentos apresentam pequeno efeito na absorção do levofloxacinó.

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

### **Distribuição**

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

Aproximadamente 30-40% está ligado às proteínas séricas.

### **Penetração nos tecidos e fluidos corpóreos**

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

As concentrações máximas de levofloxacinó na mucosa brônquica e no fluido de revestimento epitelial após dose única de 500 mg por via oral foram de 8,3 mcg/g e 10,9 mcg/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 mcg/mL no fluido de revestimento epitelial e 97,9 mcg/mL nos macrófagos alveolares.

- Penetração nos tecidos pulmonares

As concentrações máximas de levofloxacinó no tecido pulmonar após 500 mg por via oral foram de aproximadamente 11,3 mcg/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 levofloxacinó de 4,0 e 6,7 mcg/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 levofloxacinó 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 levofloxacinó no fêmur proximal esponjoso após 500 mg por via oral foi de aproximadamente 15,1 mcg/g, 2 horas após a administração.

- Penetração no fluido cérebro-espinhal

O levofloxacinó apresenta baixa penetração no fluido cérebro-espinhal.

- Penetração no tecido prostático

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

- Concentração na urina

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

### Metabolismo

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

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

### Eliminação

Após administração oral, o levofloxacinó é eliminado de modo relativamente lento do plasma ( $t_{1/2}$ : 6-8h). A excreção é principalmente por via renal (> 85% da dose administrada).

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

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

### Populações Especiais

- Insuficiência Renal

A farmacocinética do levofloxacinó 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
CIR	[mL/min]	13	26	57
$t_{1/2}$	[h]	35	27	9

- Pacientes idosos

Não há diferenças significativas na cinética do levofloxacinó entre pacientes jovens e idosos, exceto aquelas 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 peniciloico 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.

#### **Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade**

O lansoprazol foi positivo no teste de Ames para mutagenicidade bacteriana e em estudos de aberração cromossômica em linfócitos humanos, mas foi negativo em 3 estudos in vivo de genotoxicidade.

Em dois estudos de carcinogenicidade em ratos, o lansoprazol produziu hiperplasia das células ECL e carcinóides das células ECL relacionados com a dose associados a hipergastrinemia devido à inibição da secreção ácida. Metaplasia intestinal, além de tumores e hiperplasia das células de Leydig testiculares também foram observados. As alterações nas células de Leydig mostraram ser específicas nos ratos, e sem relevância biológica para humanos. Em estudos de carcinogenicidade em camundongos, com camundongos convencionais, foram observados hiperplasia das células ECL gástricas relacionada com a dose, bem como tumores hepáticos e

adenoma da rete testis. Não ocorreu efeito carcinogênico em camundongos knockout P53, que são conhecidos por serem suscetíveis a carcinogênese por agentes genotóxicos.

Estudos de reprodução em ratas e coelhos gestantes não revelaram deficiências de fertilidade relacionadas com lansoprazol, malformações fetais ou toxicidade para o desenvolvimento de fetos ou recém-nascidos amamentando.

### **Toxicologia e/ou Farmacologia Animal**

Estudos de dose única mostraram um baixo potencial de toxicidade aguda. Os principais órgãos alvo com doses repetidas foram o estômago, testículos, fígado, timo, tireóide e células vermelhas do sangue. As alterações do estômago foram consistentes com os efeitos farmacodinâmicos conhecidos em roedores de drogas que reduzem a secreção de ácido gástrico, com o aumento por feedback dos níveis de gastrina que estimulam a proliferação de células ECL. Alterações hepáticas em camundongos, ratos e cães foram consistentes com a indução enzimática microsomal. Alterações não-neoplásicas observadas no estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos incluíram atrofia da retina e atrofia pancreática. A contagem de eritrócitos, hematócrito e hemoglobina mostrou ligeiras quedas em ratos e camundongos em vários estudos.

- **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**

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 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 salivagem, 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 (“*No Observed Adverse Effect Levels*”) 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 mcg/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, ou em doses intravenosas tão altas quanto 160 mg/kg/dia. Nenhuma teratogenicidade foi observada em coelhos em dose oral de até 50 mg/kg/dia ou em dose intravenosa de até 25 mg/kg/dia.

#### **Redução da fertilidade**

O levofloxacino não causou dano na fertilidade ou no desenvolvimento reprodutivo em ratos com doses orais tão altas quanto 360 mg/kg/dia ou intravenosas acima de 100 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 desenvolvimento de tumor nos ensaios de fotocarcinogenicidade.

#### **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. CONTRAINDICAÇÕES**

- **lansoprazol**

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

- **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 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**

**Fratura óssea:** terapia com inibidores da bomba de próton pode estar associada a um risco aumentado de fraturas relacionadas à osteoporose do quadril, punho ou espinha. O risco de fratura é aumentado nos pacientes que receberam alta dose, definida como múltiplas doses diárias, e terapia com inibidores da bomba de próton a longo prazo (um ano ou mais).

***Clostridium difficile:*** terapia com inibidores da bomba de próton pode estar associada com um risco aumentado de infecção por *Clostridium difficile*.

**Hipomagnesemia:** tem sido raramente relatada em pacientes tratados com inibidores da bomba de próton por pelo menos três meses (na maioria dos casos, após um ano de tratamento). Os eventos adversos graves incluem tetania, arritmias e convulsões.

Este medicamento deve ser administrado com precaução em pacientes com doença hepática grave.

A resposta sintomática ao lansoprazol não exclui a presença de malignidade gástrica.

**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, solário), 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.

#### **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 outras quinolonas, 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 fentufeno e anti-inflamatórios não esteroidais similares ou com fármacos que diminuem o limiar da convulsão cerebral, como a teofilina (vide “**Interações Medicamentosas**”).

#### **Colite pseudomembranosa**

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 não corrigido (p. ex. hipocalemia, hipomagnesemia)
- síndrome do QT longo congênita
- doença cardíaca (p. ex. insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, bradicardia)



- uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT (p. ex. 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 levofloxacin, 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 levofloxacin, 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 levofloxacin 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 levofloxacin. Caso o paciente apresente sintomas de neuropatia, o levofloxacin deve ser suspenso. Isso minimizará o possível risco de desenvolvimento de uma condição irreversível (vide “**Reações Adversas**”).

### **Inalação de Antrax**

Inalação de 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 documentos de consensos nacionais e internacionais com relação ao tratamento de 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 (mobiliiformes) 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**

Lansoprazol deve ser administrado com precaução em mulheres grávidas, somente se necessário.

Não é conhecido se lansoprazol é excretado no leite humano. Durante o tratamento, a amamentação deve ser evitada se a administração do lansoprazol for 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. (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 justificarem 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: não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

Idosos: uma dose diária de 30 mg não deve ser excedida em idosos, a não ser sob indicação médica.

- **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).

**Atenção:** este medicamento contém corantes que podem eventualmente, causar reações alérgicas.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **lansoprazol**

Deve ser considerado acompanhamento do paciente quando lansoprazol é administrado concomitantemente com teofilina.

**Medicamentos com absorção dependente do pH:** lansoprazol pode interferir na absorção de outros medicamentos para os quais o pH gástrico é um importante determinante da biodisponibilidade oral.

**Inibidores da Protease do HIV:** A co-administração de lansoprazol não é recomendada com inibidores da protease do HIV para os quais a absorção seja dependente do pH ácido intragástrico, como atazanavir, nelfinavir; devido a uma redução significativa na sua biodisponibilidade.

**Metotrexato:** O uso concomitante com altas doses de metotrexato pode elevar e prolongar os níveis séricos de metotrexato e/ou de seu metabólito, possivelmente levando a toxicidade do metotrexato.

**Clopidogrel:** A administração concomitante de lansoprazol e clopidogrel em indivíduos saudáveis não teve efeito clinicamente importante sobre a exposição ao metabólito ativo do clopidogrel ou inibição de plaquetas induzida pelo clopidogrel. Não é necessário qualquer ajuste da dose de clopidogrel quando administrado com uma dose aprovada de lansoprazol.

**Varfarina:** A co-administração de 60 mg de lansoprazol e varfarina não alterou a farmacocinética da varfarina ou INR (Índice internacional normalizado). No entanto, há relatos de aumento do INR e tempo de protrombina em pacientes recebendo inibidores da bomba de próton e varfarina concomitantemente. Aumentos no INR e tempo de protrombina podem levar a sangramento anormal e até mesmo a morte. Os pacientes tratados com lansoprazol e varfarina concomitantemente precisam ser monitorados para aumento no INR e tempo de protrombina.

**Drogas que inibem ou induzem CYP2C19 (Tacrolimo, fluvoxamina):** A administração concomitante de lansoprazol e tacrolimo pode aumentar os níveis sanguíneos de tacrolimo, especialmente em pacientes transplantados que são metabolizadores intermediários ou pobres do CYP2C19. Os inibidores da CYP2C19, tais como a fluvoxamina pode aumentar a exposição sistêmica de lansoprazol.

### **Alteração em exames laboratoriais**

Não há dados de alteração em exames laboratoriais para lansoprazol.

- **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 comprimidos de levofloxacino.

Os sais de cálcio apresentam mínimo efeito na absorção oral do levofloxacino.

#### *Sucralfato*

A biodisponibilidade dos comprimidos 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 do comprimido de levofloxacino.

#### *Teofilina, fembufeno ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais similares*

Estudos clínicos não evidenciaram interações farmacocinéticas 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 administrado 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 a 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 sido relatado aumento nos testes de coagulação (Tempo de Protrombina / Razão Normalizada Internacional) e/ou sangramento, os quais podem ser graves, em pacientes tratados com levofloxacino em combinação com 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 os 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 alopurinol 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 deve 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 rosa, 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:** cefaleia, tontura, constipação, diarreia e náusea.

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

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

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

- **lansoprazol:** *rash*, prurido, síndrome de Steven-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação anafilática, hipomagnesemia, valores anormais nos testes da função hepática, elevação nos valores dos AST, ALT, fosfatase alcalina, LDH e  $\gamma$ -GTP, flatulência, vômito, nefrite intersticial (com possível progressão para insuficiência renal), pancytopenia, agranulocitose, leucopenia e trombocitopenia.

- **amoxicilina:** vômito, urticária e prurido.

- **levofloxacin:** *rash*, prurido, urticária, artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, dispepsia, vertigem, dispneia, sonolência, tremor, disgeusia (vide “**Advertências e Precauções**”), aumentos da bilirrubina e creatinina sanguínea, eosinofilia, leucopenia, astenia, infecção fúngica e resistência a patógenos, ansiedade, estado confusional.

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

- **levofloxacin:** distúrbio visual como, por exemplo, visão borrada, tinnitus, insuficiência renal aguda (por exemplo, devido à nefrite intersticial), depressão, distúrbios psicóticos (p. ex. alucinações, paranoia), parestesia, convulsão (vide “**Advertências e Precauções**”), agitação, sonhos anormais, pesadelos, taquicardia, problemas no tendão incluindo tendinite (p. ex. tendão de Aquiles) (vide “**Advertências e Precauções**”), 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 (vide “**Advertências e Precauções**”), hipotensão, pirexia, angioedema, neutropenia, trombocitopenia.

- **lansoprazol:** não há relatos de reações raras para este medicamento.

- **amoxicilina:** não há relatos de reações raras para este medicamento.

- **Reação muito rara (< 1/10.000):**



- **lansoprazol:** não há relatos de reações muito raras para este medicamento.

- **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.

• **Reações de frequência desconhecida:**

- **lansoprazol:** não há relatos de reações com frequência desconhecida para este medicamento.

- **levofloxacino** (reações pós-comercialização): prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, torsão das pontas, que pode resultar em parada cardíaca (vide “**Advertências e Precauções**” e “**Superdose**”); reações de fotossensibilidade (vide “**Advertências e Precauções**”), audição prejudicada, broncoespasmo; diarreia hemorrágica, que em casos muito raros pode ser indicativa de enterocolite, incluindo colite pseudomembranosa (vide “**Advertências e Precauções**”); choque anafilático/anafilactoide, que podem ocorrer, algumas vezes, mesmo após a primeira dose (vide “**Advertências e Precauções**”); ruptura do tendão (p. ex. tendão de Aquiles) (vide “**Advertências e Precauções**”); rompimento de ligamento, ruptura muscular, artrite, hiperglicemia, coma hipoglicêmico (vide “**Advertências e Precauções**”), 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) (vide “**Advertências e Precauções**”), hepatite; pancitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora sensorial periférica (vide “**Advertências e Precauções**”), discinesia, ageusia, parosmia incluindo anosmia, síncope, pneumonite alérgica, sintomas extrapiramidais, vasculite leucocitoclástica 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, uveíte. Reações mucocutâneas podem algumas vezes ocorrer até após a primeira dose.

• **Outras reações possíveis:**

**lansoprazol:** icterícia, hepatite e lúpus eritematoso cutâneo.

**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](http://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:** o lansoprazol não é removido da circulação por hemodiálise. Doses diárias de até 180 mg de lansoprazol por via oral tem sido administradas sem efeitos indesejáveis significantes. Se ocorrer sobredosagem, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

- **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 gastrointestinais como náuseas e erosões da mucosa. Em estudos de farmacologia clínica realizados com uma dose supratrapêutica 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 oral 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/eletrolitos 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 - 1.8326.0060

Registrado por:

**Medley Farmacêutica Ltda.**

Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP

CNPJ 10.588.595/0007-97

Fabricado por:

**Medley Farmacêutica Ltda.**

Lotes 6 a 9 – Conjunto 6 – Trecho 5

Pólo de Desenvolvimento Econômico JK

Santa Maria – DF

Indústria Brasileira

**IB191214a**



**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
06/05/2015	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/05/2015	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/05/2015	5. Advertências e precauções  9. Reações Adversas	VPS	10 blisters com 2+2+4 cada
29/04/2015	0371505/15-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2015	0371505/15-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2015	3. Quando não devo utilizar este medicamento?  4. O que devo saber antes de usar este medicamento?  8. Quais os males que este medicamento pode	VPS	10 blisters com 2+2+4 cada

							<p>me causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> <p>Dizeres Legais</p>		
27/05/2014	0414169/14-5	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2014	0414169/14-5	10458 – MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2014	-	VPS	10 blisters com 2+2+4 cada