

**PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**  
Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar PYLERA de modo seguro y efectivo. Consulte la información de prescripción completa para PYLERA

**PYLERA™ (subcitrate de bismuto de potasio, metronidazol, hidrocloreuro de tetraciclina) en cápsulas**

**Aprobación inicial en EE. UU.: 2006**

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al fármaco y mantener la efectividad de PYLERA y otros fármacos antibacterianos, PYLERA solo debe usarse para tratar o prevenir infecciones sobre las que se ha comprobado o existe una sospecha firme de que son causadas por bacterias. (1)

**INDICACIONES Y USO**

PYLERA es un antibacteriano combinado indicado para el tratamiento de pacientes con infección por *Helicobacter pylori* y enfermedad por úlcera duodenal (activa o con antecedentes dentro de los últimos 5 años) para erradicar *H. pylori*. (1.1)

**DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

- Cada dosis de PYLERA incluye 3 cápsulas. (2)
- Cada dosis de PYLERA debe tomarse 4 veces al día, después de las comidas y antes de acostarse, durante 10 días. (2)
- Administre PYLERA con omeprazol 20 mg dos veces al día (después del desayuno y la cena). (2)

**DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

Cada cápsula de PYLERA contiene: (3)

- 140 mg de subcitrate de bismuto de potasio
- 125 mg de metronidazol
- 125 mg de hidrocloreuro de tetraciclina

**CONTRAINDICACIONES**

- Pacientes con disfunción renal. (4.4)
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los componentes del producto. (4.5)

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- Toxicidad fetal: Advertir a las mujeres embarazadas acerca del riesgo de decoloración permanente de los dientes con la tetraciclina si se la usa durante el segundo o el tercer trimestre (5.1, 8.1)
- Toxicidad materna: Riesgo de hepatotoxicidad en mujeres embarazadas con dosis altas de tetraciclina intravenosa, que también provocan mortinatalidad o parto prematuro (5.2, 8.1)
- Efectos en el sistema nervioso central y periférico: encefalopatía y neuropatía periférica con metronidazol, pseudotumor cerebral con tetraciclina y neurotoxicidad con los productos que contienen bismuto. Controlar

atentamente a los pacientes con afecciones del sistema nervioso central e interrumpir de inmediato si se desarrollan signos neurológicos anormales. (5.4)

- Desarrollo de superinfección: Si se produce una superinfección, interrumpir el uso de PYLERA e implementar la terapia apropiada. (5.5)
- Fotosensibilidad: evitar la exposición al sol y a lámparas solares. (5.6)

**REACCIONES ADVERSAS**

Reacciones adversas informadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ); heces anormales, diarrea, náuseas y dolor de cabeza. (6.1)

**Para informar una SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con AXCAN Pharma US, Inc. al 1-800-472-2634 o con la Administración de Drogas y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)**

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Metoxiflurano: Riesgo de toxicidad renal mortal; no administrar juntos. (4.1, 7.1).
- Disulfiram: Se pueden producir reacciones psicóticas; no administrar en forma concomitante ni dentro de las 2 últimas semanas de administración de disulfiram. (4.2, 7.2)
- Alcohol: Se pueden producir cólicos abdominales, náuseas, vómitos, dolor de cabeza y sofocos; no consumir durante la terapia y durante al menos 3 días después de ella. (7.3)
- Anticonceptivos orales: Disminución de la eficacia, que puede llevar a un embarazo; usar otro método anticonceptivo o bien un método adicional. (7.4)
- Anticoagulantes: Potenciación del efecto anticoagulante; se deben controlar atentamente el tiempo de protrombina, el índice internacional normalizado (International Normalized Ratio, INR) u otras pruebas de anticoagulación apropiadas. (7.5)
- Litio: Aumento de las concentraciones séricas de litio; medir las concentraciones séricas de litio y las concentraciones séricas de creatinina durante la terapia. (7.6)
- Antiácidos, multivitámicos o lácteos: Disminución de la absorción de PYLERA; no administrar juntos. (7.7)

**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- Madres lactantes: Interrumpir el fármaco o la lactancia, según la importancia del fármaco para la madre. (8.3)
- Uso pediátrico: La tetraciclina puede causar una decoloración permanente de los dientes. También se ha informado hipoplasia del esmalte. No usar en niños menores de 8 años de edad. (5.3, 8.4)

**Consulte el punto 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES.**

**Revisado: [01/2011]**

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\***

**1 INDICACIONES Y USO**

1.1 Erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal activa o antecedentes de enfermedad por úlcera duodenal

**2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

**3 DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

**4 CONTRAINDICACIONES**

- 4.1 Metoxiflurano
- 4.2 Disulfiram
- 4.3 Alcohol
- 4.4 Disfunción renal
- 4.5 Reacciones de hipersensibilidad

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Toxicidad fetal
- 5.2 Toxicidad materna
- 5.3 Decoloración e hipoplasia del esmalte dental
- 5.4 Efectos en el sistema nervioso central y periférico
- 5.5 Desarrollo de superinfecciones
- 5.6 Fotosensibilidad
- 5.7 Oscurecimiento de la lengua y/o heces negras
- 5.8 Uso en pacientes con discrasias sanguíneas
- 5.9 Interacciones con análisis de laboratorio
- 5.10 Desarrollo de bacterias resistentes al fármaco

**6 REACCIONES ADVERSAS**

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización
- 6.3 Otras reacciones adversas importantes que figuran en la etiqueta para los componentes individuales de PYLERA

**7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- 7.1 Metoxiflurano
- 7.2 Disulfiram
- 7.3 Alcohol
- 7.4 Anticonceptivos orales
- 7.5 Anticoagulantes
- 7.6 Litio
- 7.7 Antiácidos, multivitámicos o lácteos

- 7.8 Penicilina
- 7.9 Inhibidores de las enzimas hepáticas del CYP450
- 7.10 Inductores de las enzimas hepáticas del CYP450

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Disfunción renal
- 8.7 Disfunción hepática

**10 SOBREDOSIS**

**11 DESCRIPCIÓN**

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética
- 12.4 Microbiología

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

- 14.1 Erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal activa o antecedentes de enfermedad por úlcera duodenal

**15 REFERENCIAS**

**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES**

- 17.1 Mujeres embarazadas
- 17.2 Lactancia en seres humanos
- 17.3 Hipersensibilidad
- 17.4 Efectos en el sistema nervioso central
- 17.5 Fotosensibilidad
- 17.6 Interacciones farmacológicas
- 17.7 Oscurecimiento de la lengua y/o las heces
- 17.8 Información sobre dosificación
- 17.9 Administración con líquido
- 17.10 Resistencia antibacteriana

\*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no están mencionadas.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al fármaco y mantener la efectividad de PYLERA y otros fármacos antibacterianos, PYLERA solo debe usarse para tratar o prevenir infecciones sobre las que se ha comprobado o existe una sospecha firme de que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando se disponga de información de cultivos y susceptibilidad, esta debe ser considerada al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. Ante la ausencia de tales datos, los patrones locales de epidemiología y susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

#### 1.1 Erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal activa o antecedentes de enfermedad por úlcera duodenal

PYLERA combinado con omeprazol está indicado para el tratamiento de pacientes con infección por *Helicobacter pylori* y enfermedad por úlcera duodenal (activa o con antecedentes dentro de los últimos 5 años) para erradicar *H. pylori*. La erradicación de *Helicobacter pylori* ha demostrado reducir el riesgo de recurrencia de úlceras duodenales.

### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Cada dosis de PYLERA está compuesta por 3 cápsulas. Cada dosis de 3 cápsulas debe tomarse 4 veces al día, después de las comidas y antes de acostarse, durante 10 días. Debe tomarse una cápsula de omeprazol 20 mg dos veces al día con PYLERA, después del desayuno y de la cena durante 10 días (Tabla 1).

Tabla 1: Cronograma de dosificación diaria de PYLERA

Hora de la dosis	Número de cápsulas de PYLERA	Número de cápsulas de omeprazol 20 mg
Después del desayuno	3	1
Después del almuerzo	3	0
Después de la cena	3	1
Al acostarse	3	0

Indique a los pacientes que trague las cápsulas de PYLERA enteras con un vaso de agua lleno (8 onzas). Se recomienda la ingesta de cantidades suficientes de líquido, especialmente con la dosis antes de acostarse, para reducir el riesgo de irritación y ulceración esofágicas debido al hidrócloruro de tetraciclina.

Si se omite una dosis, los pacientes deben continuar el cronograma normal de dosificación hasta que se acabe el medicamento. Los pacientes no deben tomar dosis dobles. Si se omiten más de 4 dosis, deben comunicarse con el médico que hizo la receta.

### 3 DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cada cápsula de PYLERA contiene 140 mg de subcitrate de bismuto de potasio, 125 mg de metronidazol y una cápsula más pequeña adentro que contiene 125 mg de hidrócloruro de tetraciclina. Las cápsulas son blancas y opacas, con el logotipo de Axcán Pharma impreso en el cuerpo y “BMT” impreso en la tapa.

### 4 CONTRAINDICACIONES

#### 4.1 Metoxiflurano

No administrar metoxiflurano a pacientes que tomen PYLERA. Se ha informado que el uso concomitante de hidrócloruro de tetraciclina, un componente de PYLERA, con metoxiflurano produjo toxicidad renal mortal [consulte [Interacciones farmacológicas \(7.1\)](#)].

#### 4.2 Disulfiram

PYLERA está contraindicado en pacientes que han tomado disulfiram en las últimas dos semanas. Se han informado reacciones psicóticas en pacientes alcohólicos que reciben metronidazol, un componente de PYLERA, y disulfiram en forma concomitante [consulte [Interacciones farmacológicas \(7.2\)](#)].

#### 4.3 Alcohol

No deben consumirse bebidas alcohólicas ni otros productos que contengan propilenglicol durante la terapia con PYLERA y durante al menos 3 días después de terminarla. Puede ocurrir una reacción tipo disulfiram (cólicos abdominales, náuseas, vómitos, dolores de cabeza y sofocos) debido a la interacción entre el alcohol o el propilenglicol y el metronidazol, un componente de PYLERA [consulte [Interacciones farmacológicas \(7.3\)](#)].

#### 4.4 Disfunción renal

PYLERA está contraindicado en pacientes con disfunción renal grave. La acción antianabólica de las tetraciclinas puede causar un aumento en el nitrógeno ureico en sangre (blood urea nitrogen, BUN) [consulte [Reacciones adversas \(6.3\)](#)]. En pacientes con función renal significativamente deteriorada, las concentraciones séricas más altas de tetraciclinas pueden provocar azotemia, hiperfosfatemia y acidosis.

#### 4.5 Reacciones de hipersensibilidad

PYLERA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (p. ej., urticaria, erupción eritematosa, sofocos y fiebre) al subcitrate de bismuto de potasio, metronidazol u otros derivados del nitroimidazol, o a la tetraciclina [consulte [Reacciones adversas \(6.3\)](#)].

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Toxicidad fetal

No hay estudios adecuados y bien controlados de PYLERA en mujeres embarazadas. No obstante, la tetraciclina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de fármacos de la clase de las tetraciclinas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo también puede causar decoloración permanente de los dientes (marrón amarillo grisáceo) y, posiblemente, inhibir el desarrollo óseo [consulte [Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)]. La administración de diversas dosis de tetraciclina oral a ratas preñadas produjo una fluorescencia amarilla en los dientes y los huesos de los animales recién nacidos. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe informar del riesgo potencial para el feto [consulte [Uso en poblaciones específicas \(8.1\)](#)].

### 5.2 Toxicidad materna

La administración de tetraciclina durante el embarazo a dosis altas (> 2 g IV) se asoció con casos infrecuentes pero graves de hepatotoxicidad materna. Este síndrome puede derivar en mortinatalidad o parto prematuro debido a la patología materna [consulte [Uso en poblaciones específicas \(8.3\)](#)].

### 5.3 Decoloración e hipoplasia del esmalte dental

El uso de fármacos de la clase de las tetraciclinas durante el desarrollo dental (última mitad del embarazo, lactancia y niñez hasta los 8 años) puede causar una decoloración permanente de los dientes (marrón amarillo grisáceo). Esta reacción adversa es más frecuente durante el uso a largo plazo del fármaco, pero se la ha observado después de cursos a corto plazo repetidos. También se ha informado hipoplasia del esmalte. Por lo tanto, PYLERA no debe utilizarse en ese grupo etario a menos que no sea probable que otros fármacos sean efectivos o que estén contraindicados [consulte [Uso en poblaciones específicas \(8.4\)](#)].

### 5.4 Efectos en el sistema nervioso central y periférico

Metronidazol: Se han informado casos de encefalopatía y neuropatía periférica (incluida neuropatía óptica) con metronidazol: Se ha informado encefalopatía asociada con toxicidad cerebelar, caracterizada por ataxia, mareos y disartria. En informes de encefalopatía se describieron lesiones en el sistema nervioso central observadas mediante resonancia magnética (MRI). Los síntomas del sistema nervioso central generalmente son reversibles a los días o semanas de interrumpir la administración de metronidazol. Las lesiones del sistema nervioso central observadas en la MRI también se describieron como reversibles; se ha informado neuropatía periférica, principalmente de tipo sensorial, que se caracteriza por entumecimiento o parestesia de una extremidad.

Se informaron crisis convulsivas en pacientes tratados con metronidazol.

Meningitis aséptica: Se informaron casos de meningitis aséptica con metronidazol. Los síntomas pueden ocurrir a las horas de la administración de la dosis y, en general, se resuelven después de interrumpir la terapia con metronidazol.

Tetraciclina: El uso de tetraciclina ha sido asociado a casos de pseudotumor cerebral en adultos. Las manifestaciones clínicas habituales son dolor de cabeza y visión borrosa. Si bien esta afección y los síntomas relacionados suelen resolverse poco después de interrumpir la administración de tetraciclina, existe la posibilidad de secuelas permanentes.

Productos que contienen bismuto: Se han informado casos de neurotoxicidad asociada con dosis excesivas de distintos productos que contienen bismuto. Los efectos fueron reversibles al interrumpir la terapia con bismuto.

La aparición de signos y síntomas neurológicos anormales exige una rápida evaluación de la relación riesgo/beneficio respecto de continuar la terapia con PYLERA [consulte [Reacciones adversas \(6.3\)](#)].

### 5.5 Desarrollo de superinfecciones

La candidiasis conocida o no reconocida previamente puede presentar síntomas más prominentes durante la terapia con metronidazol y requiere de un tratamiento con un agente antifúngico.

Al igual que con otros antibióticos, el uso de hidrócloruro de tetraciclina puede producir el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluidos hongos. Si se produce una superinfección, interrumpir el uso de PYLERA e implementar la terapia apropiada.

### 5.6 Fotosensibilidad

Se observó fotosensibilidad, manifestada por una reacción exagerada de quemaduras solares, en pacientes que tomaban tetraciclina [consulte [Reacciones adversas \(6.3\)](#)]. Se debe advertir a los pacientes propensos a estar expuestos a la luz solar directa o a la luz ultravioleta que puede aparecer esta reacción con los fármacos que contienen tetraciclina. Indique a los pacientes que toman PYLERA que eviten la exposición al sol o a lámparas solares. Interrumpir el tratamiento ante la primera evidencia de eritema en la piel.

### 5.7 Oscurecimiento de la lengua y/o heces negras

El subcitrate de bismuto de potasio puede provocar un oscurecimiento transitorio e inofensivo de la lengua y/o heces negras, que generalmente se revierte a los días de la interrupción del tratamiento [consulte [Reacciones adversas \(6.1\)](#)]. No debe confundirse el oscurecimiento de las heces con melena.

### 5.8 Uso en pacientes con discrasias sanguíneas

El metronidazol es un nitroimidazol y debe utilizarse con cuidado en pacientes con evidencia o antecedentes de discrasia sanguínea. Se observó leucopenia leve durante su administración; no obstante, en estudios clínicos no se observaron alteraciones hematológicas persistentes atribuibles al

metronidazol. Se recomienda hacer recuentos totales y diferenciales de los leucocitos antes y después de la terapia [consulte [Reacciones adversas \(6.3\)](#)].

## 5.9 Interacciones con análisis de laboratorio

El bismuto absorbe los rayos X y puede interferir con los procedimientos de diagnóstico que utilizan rayos X en el tracto gastrointestinal.

El subcitrate de bismuto de potasio puede causar un oscurecimiento transitorio e inofensivo de las heces. De todos modos, ese cambio no interfiere con los análisis estándares de sangre oculta.

El metronidazol puede interferir con ciertos tipos de determinaciones de los valores de química sérica, como la aspartato aminotransferasa (AST, SGOT), alanina aminotransferasa (ALT, SGPT), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos y glucosa hexocinasa. Pueden observarse valores de cero. Todos los ensayos en los que se informó una interferencia involucran el acoplamiento enzimático del ensayo con la oxidación-reducción de nicotinamida (NAD+ <=> NADH). La interferencia se debe a la similitud en los picos de absorbancia de NADH (340 nm) y del metronidazol (322 nm) con un pH de 7.

## 5.10 Desarrollo de bacterias resistentes al fármaco

Es improbable que recetar PYLERA en ausencia de una infección bacteriana comprobada o de una fuerte sospecha de infección bacteriana o, si no hay una indicación profiláctica brinde un beneficio al paciente, y hacerlo aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al fármaco.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se evaluó la seguridad de PYLERA más omeprazol (OBMT) para erradicar *Helicobacter pylori* en un ensayo clínico abierto, aleatorizado y controlado con fármaco activo realizado en América del Norte. La duración del tratamiento fue de 10 días con 147 pacientes expuestos a PYLERA más omeprazol (OBMT) y 152 expuestos al control, que consistió en omeprazol, amoxicilina y claritromicina (OAC). La edad de la población del estudio oscilaba entre 18 y 75 años, con un 59% de pacientes varones y un 59% de pacientes caucásicos.

El 58% de los pacientes del grupo de OBMT y el 59% de los pacientes del grupo de OAC informaron reacciones adversas al fármaco. Durante el ensayo clínico no hubo reacciones adversas que causaran la interrupción de la participación en el estudio.

Las reacciones adversas con una incidencia  $\geq 5\%$  en el grupo de OBMT incluyen heces anormales, diarrea, náuseas y dolor de cabeza. Las reacciones adversas al fármaco con una incidencia  $\geq 5\%$  en el grupo de OAC incluyen diarrea, disgeusia, dispepsia, náuseas y dolor de cabeza.

La **Tabla 2** presenta las reacciones adversas con una incidencia  $\geq 1\%$ , en cualquiera de los dos grupos (OBMT frente a OAC) y en orden de incidencia descendente para el grupo de OBMT.

**Tabla 2: Reacciones adversas con una incidencia  $\geq 1\%$  del ensayo norteamericano, [n (%)]**

Término preferido	OBMT* (n = 147)	OAC** (n = 152)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Heces anormales***	23 (15.6%)	7 (4.6%)
Náuseas	12 (8.2%)	14 (9.2%)
Diarrea	10 (6.8%)	20 (13.2%)
Dolor abdominal	7 (4.8%)	2 (1.3%)
Dispepsia	4 (2.7%)	10 (6.6%)
Estreñimiento	2 (1.4%)	5 (3.3%)
Boca seca	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Flatulencias	0	4 (2.6%)
Glositis	0	2 (1.3%)
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>		
Astenia	5 (3.4%)	2 (1.3%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección vaginal	4 (2.7%)	3 (2.0%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Dolor de cabeza	8 (5.4%)	8 (5.3%)
Disgeusia	6 (4.1%)	18 (11.8%)
Mareos	4 (2.7%)	4 (2.6%)
<b>Investigaciones</b>		
Análisis de laboratorio anormal	3 (2.0%)	4 (2.6%)
Aumento de la alanina aminotransferasa	2 (1.4%)	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	2 (1.4%)	0

<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Alteración de la orina	2 (1.4%)	0
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>		
Erupción maculopapular	2 (1.4%)	0
Erupción	1 (0.7%)	3 (2.0%)
Prurito	0	4 (2.6%)

\*OBMT = Omeprazol + PYLERA

\*\*OAC = Omeprazol + amoxicilina + claritromicina;

\*\*\* Heces oscuras [consulte [Advertencias y precauciones \(5.7\)](#)]

Las reacciones adversas con una incidencia del <1% del grupo de OBMT son: dolor de espalda, vómitos, oscurecimiento de la lengua [consulte [Advertencias y precauciones \(5.7\)](#)], ansiedad, gastritis, gastroenteritis, mialgia, dolor de pecho, aumento del apetito, aumento de la creatina fosfocinasa en sangre, malestar, somnolencia, taquicardia, úlcera duodenal, alteración visual, aumento de peso.

## 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Además, se identificaron las siguientes reacciones adversas, presentadas por clase de aparatos y sistemas en orden alfabético, durante el uso de PYLERA posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar con seguridad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- *Trastornos gastrointestinales*: distensión abdominal, eructos, flatulencias.
- *Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración*: molestia en el pecho, fatiga.
- *Infecciones e infestaciones*: candidiasis.

## 6.3 Otras reacciones adversas importantes que figuran en la etiqueta para los componentes individuales de PYLERA

### Metronidazol

*Trastornos de la sangre y el sistema linfático*: neutropenia reversible (leucopenia) en casos de tratamiento prolongado; infrecuentemente, trombocitopenia reversible; no obstante, no se observaron alteraciones hematológicas persistentes atribuibles al metronidazol [consulte [Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)].

*Trastornos cardíacos*: En los trazados electrocardiográficos puede verse un aplanamiento de la onda T.

*Trastornos gastrointestinales*: Lengua sarrosa, glositis, estomatitis; estas pueden estar asociadas con un sobrecrecimiento de *Candida* que puede ocurrir durante la terapia [consulte [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)].

*Trastornos del sistema inmunológico*: Urticaria, erupción eritematosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, sofocos, congestión nasal y fiebre [consulte [Contraindicaciones \(4.5\)](#)].

*Trastornos del metabolismo y la nutrición*: Se informaron casos de pancreatitis que disminuyeron al retirar el fármaco.

*Trastornos del sistema nervioso*: Las reacciones adversas más graves informadas en pacientes tratados con metronidazol fueron crisis convulsivas, encefalopatía, meningitis aséptica, neuropatía óptica y periférica, esta última caracterizada principalmente por entumecimiento o parestesia de una extremidad. Además los pacientes informaron síncope, vértigo, falta de coordinación, ataxia, confusión, disartria, irritabilidad, depresión, debilidad e insomnio [consulte [Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)].

### Hidrocloruro de tetraciclina

*Trastornos de la sangre y el sistema linfático*: Anemia hemolítica, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, neutropenia y eosinofilia.

*Trastornos gastrointestinales*: Se han informado casos infrecuentes de esofagitis y ulceración esofágica en pacientes que tomaban antibióticos de la clase de las tetraciclinas en forma de cápsulas y comprimidos. La mayoría de los pacientes que experimentaron irritación esofágica tomaban el medicamento inmediatamente antes de acostarse. Puede producirse una decoloración permanente de los dientes cuando la tetraciclina se usa durante el desarrollo dental. También se informó hipoplasia del esmalte [consulte [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)].

*Trastornos del sistema nervioso*: Pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneana benigna) en adultos y fontanelas protuberantes en lactantes. En casos infrecuentes se informó tinnitus y síndrome miasténico.

*Trastornos renales y urinarios* Se informaron aumentos del BUN y posiblemente estén relacionados con la dosis [consulte [Contraindicaciones \(4.4\)](#)].

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo*: En ocasiones infrecuentes se informó dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad [consulte [Advertencias y precauciones \(5.5\)](#)].

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Metoxiflurano

No administrar metoxiflurano a pacientes que tomen PYLERA. Se ha informado que el uso concomitante de hidrocloruro de tetraciclina, un componente de PYLERA, con metoxiflurano produjo toxicidad renal mortal [consulte [Contraindicaciones \(4.1\)](#)].

## 7.2 Disulfiram

Se han informado reacciones psicóticas en pacientes alcohólicos que recibieron metronidazol, un componente de PYLERA, y disulfiram en forma concomitante. No se debe administrar PYLERA a pacientes que hayan recibido disulfiram durante las dos semanas previas [consulte [Contraindicaciones \(4.2\)](#)].

## 7.3 Alcohol

El consumo de bebidas alcohólicas o la administración de otros productos que contengan propilenglicol durante el tratamiento con PYLERA y durante al menos los 3 días posteriores puede causar una reacción tipo disulfiram (cólicos, náuseas, vómitos, dolor de cabeza y sofocos) debido a la interacción entre el alcohol o el propilenglicol y el metronidazol, un componente de PYLERA. Interrumpir el consumo de bebidas alcohólicas o de otros productos que contengan propilenglicol durante la terapia con PYLERA y durante al menos 3 días después de terminarla [consulte [Contraindicaciones \(4.3\)](#)].

## 7.4 Anticonceptivos orales

El uso concomitante de PYLERA con anticonceptivos orales puede hacerlos menos efectivos debido a una interacción con el componente tetraciclina de PYLERA. Se informó sangrado episódico a pesar de ser tratado. Las mujeres con capacidad de concebir deben usar una forma distinta o adicional de anticoncepción mientras tomen PYLERA.

## 7.5 Anticoagulantes

PYLERA puede alterar los efectos anticoagulantes de la warfarina y de otros anticoagulantes orales con cumarina. Se ha informado que el metronidazol potencia el efecto anticoagulante de la warfarina y de otros anticoagulantes orales con cumarina, lo cual produce una prolongación del tiempo de protrombina. La tetraciclina demostró que deprime la actividad de la protrombina plasmática. Si PYLERA se administra concomitantemente con warfarina, deben controlarse atentamente el tiempo de protrombina, el índice internacional normalizado (INR) u otras pruebas adecuadas de anticoagulación. También debe controlarse a los pacientes para detectar evidencia de sangrado.

## 7.6 Litio

En los pacientes estabilizados con dosis relativamente altas de litio, el uso a corto plazo de PYLERA puede causar un aumento de las concentraciones séricas de litio y signos de toxicidad por litio debido a la interacción entre el metronidazol y el litio. Las concentraciones séricas de litio y creatinina deben controlarse varios días después de comenzar el tratamiento con PYLERA para detectar cualquier aumento que pueda preceder a los síntomas clínicos de toxicidad por litio.

## 7.7 Antiácidos, multivitamínicos o lácteos

La absorción de PYLERA puede reducirse si se administra con antiácidos que contengan aluminio, calcio o magnesio; preparaciones que contengan hierro, cinc o bicarbonato de sodio; o leche o productos lácteos debido a la interacción entre estos productos y la tetraciclina. Estos productos no deben consumirse concomitantemente con PYLERA. No obstante, se desconoce la significancia clínica de la reducción de la exposición sistémica a la tetraciclina, ya que no se ha establecido el aporte relativo de la actividad antimicrobiana sistémica frente a la local contra *Helicobacter pylori*.

## 7.8 Penicilina

Los fármacos bacteriostáticos, como la clase de antibióticos de las tetraciclinas, pueden interferir con la acción bactericida de la penicilina; por lo tanto, no debe usarse penicilina concomitantemente con PYLERA.

## 7.9 Inhibidores de las enzimas hepáticas del CYP450

La administración simultánea de PYLERA y fármacos que inhiben las enzimas hepáticas microsomales, como la cimetidina, puede producir una prolongación de la vida media y una disminución de la depuración plasmática del metronidazol.

## 7.10 Inductores de las enzimas hepáticas del CYP450

La administración simultánea de PYLERA y fármacos que inducen enzimas hepáticas microsomales, como la fenitoína o el fenobarbital, puede acelerar la eliminación del metronidazol, lo cual produce una reducción de las concentraciones plasmáticas de metronidazol. En esta situación también se informó una alteración de la depuración de la fenitoína. Controlar las concentraciones de fenitoína durante el tratamiento con PYLERA.

# 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

## 8.1 Embarazo

**Categoría D para el embarazo** [consulte [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)]

PYLERA contiene subcitrate de bismuto de potasio, metronidazol y hidrócloruro de tetraciclina. No hay estudios adecuados y bien controlados de Pylera en mujeres embarazadas. No obstante, la tetraciclina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. El uso de tetraciclina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo también puede causar una decoloración permanente de los dientes (marrón amarillo grisáceo) y, posiblemente, inhibir el desarrollo óseo. La administración de diversas dosis de tetraciclina oral a animales preñados produjo una fluorescencia amarilla en los dientes y los huesos. Si PYLERA se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma PYLERA, se le debe informar del riesgo potencial para el feto.

A continuación se resumen los datos disponibles provenientes de seres humanos y animales para cada uno de los ingredientes activos de PYLERA:

### Tetraciclina

Los informes de casos publicados describieron coloración amarillenta de huesos y dientes en lactantes humanos expuestos a la tetraciclina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. La coloración amarillenta se produce por el depósito directo de tetraciclina durante el proceso de mineralización. Esta decoloración es más frecuente durante el uso a largo plazo del fármaco, pero también se lo ha observado después de cursos a corto plazo repetidos. Todas las tetraciclinas forman un complejo de calcio estable en cualquier tejido formador de hueso. Se observó una disminución de la tasa de crecimiento del peroné en lactantes prematuros a los que se les administró tetraciclina oral en dosis de 25 mg/kg cada seis horas. Este efecto se resolvió cuando se interrumpió la administración del fármaco. Un estudio de seguimiento a largo plazo en niños expuestos a tetraciclina en el útero no mostró efectos adversos en el crecimiento y desarrollo óseos.

La administración de tetraciclina durante el embarazo a dosis altas (> 2 g IV) se asoció con casos infrecuentes pero graves de hepatotoxicidad materna. Este síndrome puede derivar en mortinatalidad o parto prematuro debido a la patología materna [consulte [Advertencias y precauciones \(5.2\)](#)].

Los resultados de estudios en animales indican que la tetraciclina atraviesa la placenta, que se la encuentra en tejidos fetales y que puede tener efectos tóxicos para el feto en desarrollo (a menudo relacionados con el retardo reversible del desarrollo esquelético). También se observó evidencia de embriotoxicidad en animales tratados al comienzo de la preñez. Se realizaron múltiples estudios de diseño limitado con ratas preñadas y lactantes que tuvieron fetos y neonatos con coloración amarilla de huesos y dientes.

#### Metronidazol

Hay datos publicados de estudios de casos y controles, estudios de cohortes y 2 metaanálisis que incluyen a más de 5000 mujeres embarazadas que utilizaron metronidazol durante el embarazo. Muchos estudios incluyeron exposición durante el primer trimestre. Un estudio mostró un aumento del riesgo de labio leporino, con o sin paladar hendido, en lactantes expuestos a metronidazol en el útero; sin embargo, estos hallazgos no fueron confirmados. Asimismo, más de diez ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo inscribieron a más de 5000 mujeres embarazadas para evaluar el uso de tratamiento antibiótico (incluido metronidazol) para vaginosis bacteriana en la incidencia de parto prematuro. La mayoría de los estudios no mostraron un aumento del riesgo de alteraciones congénitas u otros resultados fetales adversos después de la exposición al metronidazol durante el embarazo. Tres estudios realizados para evaluar el riesgo de cáncer en lactantes después de la exposición a metronidazol durante el embarazo no mostraron un aumento del riesgo; no obstante, la capacidad de estos estudios para detectar tal señal era limitada.

El metronidazol atraviesa la barrera placentaria y se desconocen sus efectos sobre la organogénesis fetal en seres humanos. No se observó fetotoxicidad cuando se administró metronidazol por vía oral a ratones hembra preñadas a 10 mg/kg/día, aproximadamente el 5% de la dosis indicada en seres humanos (1500 mg/día) en función del área de superficie corporal; no obstante, en un único estudio pequeño en el que el fármaco se administró por vía intraperitoneal, se observaron algunas muertes intrauterinas. Se desconoce la relación de estos hallazgos con el fármaco.

#### Subcittrato de bismuto de potasio

No se han realizado estudios sobre reproducción en animales con subcittrato de bismuto de potasio. Tampoco se sabe si el subcittrato de bismuto de potasio puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva.

### **8.3 Madres lactantes**

PYLERA contiene subcittrato de bismuto de potasio, metronidazol y hidrocloreuro de tetraciclina. El metronidazol está presente en la leche materna a concentraciones similares a los niveles séricos maternos, y los niveles séricos de los lactantes pueden estar cercanos a los niveles terapéuticos para lactantes o ser similares a ellos. Debido al potencial de tumorigenicidad mostrado por el metronidazol en estudios en animales, debe tomarse una decisión con respecto a si interrumpir la lactancia o el metronidazol, teniendo en cuenta la importancia de la terapia para la madre. Como alternativa, una madre lactante puede optar por extraer y desechar la leche materna durante toda la terapia con PYLERA y durante las 24 horas posteriores al fin de la terapia, y alimentar a su bebé con leche materna almacenada o con fórmula.

La tetraciclina está presente en la leche materna a concentraciones similares a los niveles séricos maternos; no obstante, se une al calcio en la leche materna. Los datos indican que la absorción oral de la tetraciclina en lactantes es baja debido a la unión al calcio en la leche materna. Se desconoce si el subcittrato de bismuto de potasio se excreta en la leche materna.

### **8.4 Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de PYLERA en pacientes pediátricos infectados por *Helicobacter pylori*.

El uso de tetraciclina en niños puede causar una decoloración permanente en los dientes. También se ha informado hipoplasia del esmalte. PYLERA no debe utilizarse en niños antes de los 8 años de edad [consulte [Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)].

### **8.5 Uso geriátrico**

De los 324 pacientes que recibieron PYLERA en estudios clínicos, 40 tenían  $\geq 65$  años. Los estudios clínicos de PYLERA no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más como para determinar si responden de modo diferente que los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. En general, en los pacientes ancianos puede ser mayor la frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otras terapias farmacológicas. Se sabe que el subcittrato de bismuto de potasio, un componente de PYLERA, es excretado sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas puede ser mayor en pacientes con disfunción renal. Dado que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de presentar disminución de la función renal, puede que se requieran controles adicionales [consulte [Contraindicaciones \(4.4\)](#)].

### **8.6 Disfunción renal**

La acción antianabólica de las tetraciclinas puede causar un aumento en el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Si bien esto no es un problema para quienes tienen una función renal normal, en pacientes con disfunción renal grave, las concentraciones séricas de tetraciclina más altas pueden producir azotemia, hiperfosfatemia y acidosis [consulte [Contraindicaciones \(4.4\)](#)].

### **8.7 Disfunción hepática**

Los pacientes con enfermedad hepática grave metabolizan el metronidazol lentamente, con la consecuente acumulación de metronidazol y sus metabolitos en el plasma. Use PYLERA con precaución en pacientes con disfunción hepática.

## **10 SOBREDOSIS**

En caso de una sobredosis, los pacientes deben comunicarse con un médico, el centro de control de intoxicaciones o una sala de emergencias. No hay un fundamento farmacológico ni datos que sugieran un aumento de la toxicidad de la combinación comparada con sus componentes individuales.

## 11 DESCRIPCIÓN

Las cápsulas de PYLERA son un producto antimicrobiano combinado que contiene subcitrato de bismuto de potasio, metronidazol y hidrocloreuro de tetraciclina para administración oral. Cada cápsula elongada de tamaño 0 contiene:

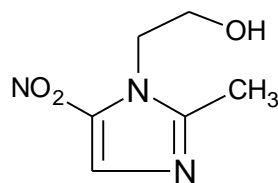
- subcitrato de bismuto de potasio, 140 mg
- metronidazol, 125 mg
- una cápsula más pequeña (tamaño 3) que contiene hidrocloreuro de tetraciclina, 125 mg

El hidrocloreuro de tetraciclina está encapsulado en una cápsula más pequeña para crear una barrera que evite el contacto con el subcitrato de bismuto de potasio.

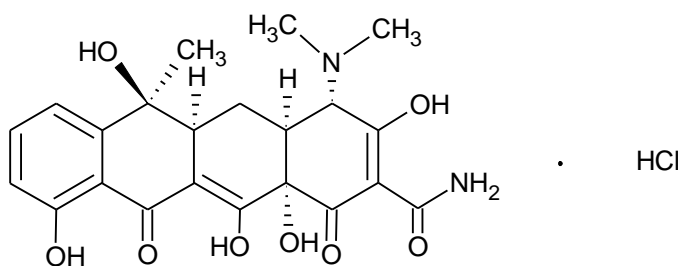
Cada cápsula de PYLERA contiene los siguientes ingredientes inactivos: estearato de magnesio NF, lactosa monohidrato NF, talco USP, gelatina USP y dióxido de titanio NF. Impreso en tinta roja.

El subcittrato de bismuto de potasio es un polvo blanco o casi blanco. Es una sal de bismuto compleja y soluble de ácido cítrico. La fórmula molecular empírica esquematizada del subcittrato de bismuto de potasio es  $\text{Bi}(\text{citrato})_2\text{K}_5 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ . La fórmula molecular teórica equivalente es  $\text{BiC}_{12}\text{H}_{14}\text{K}_5\text{O}_{17}$ . La masa molecular de la fórmula molecular teórica de una única unidad de subcittrato de bismuto de potasio es 834.71.

El metronidazol es un polvo cristalino de color blanco a amarillo pálido. El metronidazol es 2-metil-5-nitroimidazol-1-etanol, con una fórmula molecular de  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$  y la siguiente fórmula estructural:



El hidrocloreuro de tetraciclina es un polvo cristalino, inodoro y amarillo. El hidrocloreuro de tetraciclina es estable en el aire, pero la exposición a la luz solar fuerte lo oscurece. El hidrocloreuro de tetraciclina es (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-penta-hidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacencarboxamida hidrocloreuro, con una fórmula molecular de  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{HCl}$  y la siguiente fórmula estructural:



## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

PYLERA, una combinación de subcittrato de bismuto de potasio, metronidazol y hidrocloreuro de tetraciclina, es un agente antibacteriano. [\[Consulte Farmacología clínica \(12.4\)\].](#)

### 12.3 Farmacocinética

A continuación se resume la farmacocinética de los componentes individuales de PYLERA: subcittrato de bismuto de potasio, metronidazol y hidrocloreuro de tetraciclina. Además, se realizaron dos estudios sobre PYLERA para determinar los efectos de la administración concomitante en la farmacocinética de los componentes.

#### Subcittrato de bismuto de potasio (bismuto)

##### *Absorción y distribución*

El bismuto absorbido por vía oral se distribuye por todo el cuerpo. El bismuto muestra un alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas (>90%).

##### *Metabolismo y excreción*

La vida media de eliminación del bismuto es de aproximadamente 5 días, tanto en sangre como en orina. La eliminación del bismuto se produce principalmente por las vías urinaria y biliar. La tasa de eliminación renal parece alcanzar el estado estable 2 semanas después de interrumpir el tratamiento, con tasas de eliminación similares a las 6 semanas posteriores a la interrupción. La eliminación urinaria promedio del bismuto es de

2.6% por día durante las primeras dos semanas posteriores a la interrupción (concentraciones del fármaco en orina de 24 a 250 mcg/ml), lo cual sugiere una acumulación en los tejidos y una eliminación lenta.

### Metronidazol

#### *Absorción y distribución*

Después de la administración oral, el metronidazol se absorbe bien, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 2 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas de metronidazol son proporcionales a la dosis administrada, y una administración oral de 500 mg produce una concentración plasmática máxima de 12 mcg/ml.

El metronidazol aparece en el plasma principalmente como el compuesto sin cambios, con cantidades menores del metabolito 2-hidroximetil. Menos del 20% del metronidazol circulante se une a proteínas plasmáticas. El metronidazol también aparece en el líquido cefalorraquídeo, la saliva y la leche materna en concentraciones similares a las halladas en el plasma.

#### *Metabolismo y excreción*

La vida media de eliminación promedio del metronidazol en voluntarios normales es de 8 horas. La vía principal de eliminación del metronidazol y sus metabolitos es por medio de orina (60% a 80% de la dosis), y la excreción fecal representa el 6% a 15% de la dosis. Los metabolitos que aparecen en la orina son producidos fundamentalmente por la oxidación de la cadena lateral [1-(β-hidroxietil) 2-hidroximetil-5-nitroimidazol y 2-metil-5-nitroimidazol-1-il-ácido acético] y la conjugación de glucurónido; el metronidazol sin cambios representa aproximadamente el 20% del total. La depuración renal del metronidazol es de aproximadamente 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

La disminución de la función renal no altera la farmacocinética de dosis únicas de metronidazol. En pacientes con disminución de la función hepática, la depuración plasmática de metronidazol está disminuida.

### Hidrocloruro de tetraciclina

#### *Absorción, distribución, metabolismo y excreción*

El hidrocloruro de tetraciclina se absorbe (60%-90%) en el estómago y la parte superior del intestino delgado. La presencia de alimentos, leche o cationes puede disminuir significativamente la magnitud de la absorción. En el plasma, la tetraciclina muestra distintos grados de unión a las proteínas plasmáticas. El hígado la concentra en la bilis y es excretada en la orina y las heces a concentraciones altas en su forma biológicamente activa.

El hidrocloruro de tetraciclina se distribuye a la mayoría de los tejidos y líquidos corporales. Se distribuye a la bilis y atraviesa distintos grados de recirculación enterohepática. El hidrocloruro de tetraciclina tiende a localizarse en los tumores, el tejido necrótico o isquémico, hígado y bazo, y forma complejos de tetraciclina-ortofosfato de calcio en los lugares donde hay formación de hueso nuevo o desarrollo de dientes. La tetraciclina atraviesa fácilmente la placenta y es excretada en cantidades altas en la leche materna.

### Cápsulas de PYLERA

Se realizó en voluntarios varones sanos un estudio comparativo de biodisponibilidad de metronidazol (375 mg), hidrocloruro de tetraciclina (375 mg) y subcitrate de bismuto de potasio (420 mg, equivalente a 120 mg de Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) administrados como PYLERA o como 3 formulaciones en cápsulas separadas administradas simultáneamente. Los parámetros farmacocinéticos de los fármacos individuales, cuando se administran como formulaciones en cápsulas separadas o como PYLERA, son similares, como se ve en la **Tabla 3**.

**Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos medios (%CV) de metronidazol, hidrocloruro de tetraciclina y subcitrate de bismuto de potasio en voluntarios sanos (N=18)**

		<b>C<sub>máx</sub> (ng/ml) (%C.V.**)</b>	<b>AUC<sub>T</sub> (ng · h/ml) (%C.V.**)</b>	<b>AUC<sub>∞</sub> (ng · h/ml) (%C.V.**)</b>
<b>Metronidazol</b>	Cápsula de metronidazol	9044 (20)	80289 (15)	81849 (16)
	PYLERA*	8666.3 (22)	83018 (17)	84413 (17)
<b>Tetraciclina</b>	Cápsula de tetraciclina	748.0 (40)	9544 (55)	9864 (53)
	PYLERA*	774 (47)	9674 (50)	9987 (49)
<b>Bismuto</b>	Cápsula de bismuto	22 (123)	47 (129)	65.4 (113)
	PYLERA*	17 (202)	43 (191)	57 (178)

\*PYLERA administrado como una dosis única de 3 cápsulas

\*\*C.V. – Coeficiente de variación

### Efecto del bismuto en la biodisponibilidad del hidrocloruro de tetraciclina

Hay una reducción anticipada de la absorción sistémica del hidrocloruro de tetraciclina debido a una interacción con el bismuto. No se cree que el efecto en la eficacia clínica de PYLERA que tiene la reducción de la exposición sistémica al hidrocloruro de tetraciclina debido a una interacción con el bismuto sea clínicamente significativo, ya que no se ha establecido el aporte de la actividad antimicrobiana sistémica, comparada con la local, contra *Helicobacter pylori*.

### Efecto de los alimentos en la biodisponibilidad de PYLERA

También se determinaron los parámetros farmacocinéticos del metronidazol, el hidrocloruro de tetraciclina y el bismuto cuando se administró PYLERA en ayunas y con alimentos, como se ve en la **Tabla 4**. El alimento redujo la absorción sistémica de los tres componentes de PYLERA, y los valores de AUC del metronidazol, el hidrocloruro de tetraciclina y el bismuto se redujeron en un 6%, 34% y 60%, respectivamente. La reducción de la absorción de los tres componentes de PYLERA en presencia de alimentos no se considera clínicamente significativa. PYLERA debe administrarse después de las comidas y antes de acostarse, combinado con omeprazol dos veces al día.

**Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos medios de PYLERA en ayunas y con alimentos (N=18)\***

	CON ALIMENTOS			EN AYUNAS		
	metronidazol	tetraciclina	bismuto	metronidazol	tetraciclina	bismuto
<b>C<sub>máx</sub> (ng/ml)</b> (%C.V.)	6835.0 (13)	515.8 (36)	1.7 (61)	8666.3 (22)	773.8 (47)	16.7 (202)
<b>T<sub>máx</sub> (horas)**</b> (rango)	3.0 (1.3 – 4.0)	4.0 (2.5 – 5.0)	3.5 (0.8 – 6.0)	0.75 (0.5 – 3.5)	3.3 (1.3 – 5.0)	0.6 (0.5 – 1.7)
<b>AUC<sub>∞</sub> (ng · h/ml)</b> (%C.V.)	79225.6 (18)	5840.1 (312)	18.4 (116)	84413.6 (17)	9986.7 (49)	56.5 (178)

\*PYLERA administrado como una dosis única de 3 cápsulas

\*\*T<sub>máx</sub> expresada como mediana (rango)

#### Efecto del omeprazol en la biodisponibilidad del bismuto

Se evaluó el efecto del omeprazol en la absorción del bismuto en 34 voluntarios sanos a quienes se les administró PYLERA (cuatro veces al día) con o sin omeprazol (20 mg dos veces al día) durante 6 días. En presencia de omeprazol, la magnitud de absorción del bismuto de PYLERA aumentó significativamente en comparación con no administrar omeprazol (**Tabla 5**). La neurotoxicidad dependiente de la concentración está asociada con el uso a largo plazo del bismuto y no es probable que ocurra con la administración a corto plazo o con concentraciones en estado estable inferiores a 50 ng/ml. Un sujeto alcanzó transitoriamente una concentración máxima de bismuto (C<sub>máx</sub>) superior a 50 ng/ml (73 ng/ml) después de dosis múltiples de PYLERA con omeprazol. El paciente no presentó síntomas de neurotoxicidad durante el estudio. No hay evidencia clínica que sugiera que la exposición a corto plazo a concentraciones C<sub>máx</sub> de bismuto superiores a 50 ng/ml se asocie con neurotoxicidad.

**Tabla 5: Parámetros medios de la farmacocinética del bismuto después de la administración de PYLERA con y sin omeprazol (N=34)**

Parámetro	Sin omeprazol		Con omeprazol	
	Media	%C.V.**	Media	%C.V.**
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	8.1	84	25.5	69
AUC <sub>T</sub> (ng · h/ml)	48.5	28	140.9	42

\*PYLERA administrado como 3 cápsulas cuatro veces al día durante 6 días, con o sin omeprazol 20 mg dos veces al día

\*\*C.V. – Coeficiente de variación

## 12.4 Microbiología

### Mecanismo de acción

PYLERA, una combinación de subcitrato de bismuto de potasio, metronidazol e hidrocloreuro de tetraciclina, posee actividad antibacteriana. El metronidazol se metaboliza a través de vías reductoras en productos intermedios reactivos que poseen acción citotóxica. El hidrocloreuro de tetraciclina interactúa con la subunidad S30 del ribosoma bacteriano e inhibe la síntesis de proteínas. La acción antibacteriana de las sales de bismuto no se comprende claramente.

### Actividad *in vitro* e *in vivo*

La terapia de PYLERA más omeprazol demostró ser activa contra la mayoría de las cepas de *Helicobacter pylori* tanto *in vitro* como en infecciones clínicas [consulte [Estudios clínicos \(14\)](#)].

### Métodos de prueba de la susceptibilidad

#### Técnicas de dilución:

Se realizaron pruebas de susceptibilidad de aislamientos de *Helicobacter pylori* para metronidazol usando la metodología de dilución en agar de acuerdo con las pautas de CLSI<sup>1</sup> [consulte [Referencias \(15\)](#)], y se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (minimum inhibitory concentrations, MIC).

No se ha estandarizado una prueba de susceptibilidad de *Helicobacter pylori* para metronidazol. No se establecieron criterios de interpretación para analizar el uso de metronidazol contra *H. pylori*.

Se desconoce la significancia clínica de los valores de MIC de metronidazol contra *H. pylori*. En el estudio norteamericano, los valores de MIC del metronidazol antes del tratamiento no mostraron una correlación con el resultado clínico en pacientes tratados con terapia de PYLERA y omeprazol.

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios a largo plazo para evaluar el efecto de PYLERA en la carcinogénesis, la mutagénesis o el deterioro de la fertilidad.

#### Subcittrato de bismuto de potasio

No se han realizado estudios sobre carcinogenicidad o toxicidad para la reproducción con subcittrato de bismuto de potasio. El subsalicilato de bismuto no mostró potencial mutagénico en el ensayo en placa de *Salmonella* del NTP.

#### Metronidazol

El metronidazol mostró evidencia de actividad carcinogénica en varios estudios de administración crónica por vía oral a ratones y ratas. Entre los efectos en el ratón se destacó un aumento de la incidencia de tumorigénesis pulmonar. Esto se observó en los seis estudios informados en esa especie, incluido un estudio en el que a los animales se les administraba la dosis con un cronograma intermitente (administración cada cuatro semanas únicamente). En los niveles de dosis más altos (aproximadamente 500 mg/kg/día, que es aproximadamente 1.6 veces la dosis indicada en seres humanos para un adulto de 60 kg, en función del área de superficie corporal), hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores hepáticos malignos en ratones macho. Además, los resultados publicados de uno de los estudios en ratones indica un aumento de la incidencia de linfomas malignos así como de neoplasias pulmonares asociadas con la administración del fármaco de por vida. Todos estos efectos son estadísticamente significativos. Los estudios de dosificación oral a largo plazo en la rata mostraron aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de diversas neoplasias, especialmente tumores mamarios y hepáticos, en las ratas hembra a las que se les administró metronidazol, comparado con lo observado en grupos de hembras para control simultáneo. Se realizaron dos estudios de tumorigenicidad de por vida en hámsteres y se informó que fueron negativos. Si bien el metronidazol mostró actividad mutagénica en una serie de sistemas de ensayo *in vitro*, los estudios en mamíferos (*in vivo*) no lograron demostrar un potencial de daño genético.

Se realizaron estudios de fertilidad con ratas y ratones machos con resultados divergentes. El metronidazol, a dosis de hasta 400 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la dosis indicada en seres humanos en mg/m<sup>2</sup>) durante 28 días, no produjo ningún efecto adverso en la fertilidad y la función testicular en ratas macho. En otro estudio en el que se trataron ratas con hasta 400 mg/kg/día durante 8 semanas, hubo degeneración grave del epitelio seminífero en los testículos, lo que se asoció con una disminución marcada de los recuentos de espermátides en los testículos y de los recuentos de espermatozoides en el epidídimo y una marcada disminución de la fecundidad. Estos efectos fueron parcialmente reversibles.

Los estudios de fertilidad se realizaron en ratones macho con dosis de hasta seis veces la dosis máxima recomendada en seres humanos, en mg/m<sup>2</sup>, y no revelaron evidencias de una alteración de la fertilidad. Otro estudio de fertilidad se realizó en ratones macho con dosis orales de 500 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis indicada en seres humanos, en mg/m<sup>2</sup>) durante 14 días. El metronidazol redujo significativamente el peso de los testículos y el epidídimo, disminuyó la viabilidad de los espermatozoides y aumentó la incidencia de espermatozoides anormales. La viabilidad de los espermatozoides era normal a los 2 meses después del inicio del tratamiento.

#### Hidrocloruro de tetraciclina

No se observó evidencia de carcinogenicidad con el hidrocloruro de tetraciclina en estudios realizados en ratas y ratones. Algunos antibióticos relacionados (oxitetraciclina, minociclina) mostraron evidencia de actividad oncogénica en ratas.

Hubo evidencia de mutagenicidad con el hidrocloruro de tetraciclina en dos sistemas de ensayo *in vitro* en células de mamíferos (linfoma de ratón L51784y y células de pulmón de hámster chino).

El hidrocloruro de tetraciclina no afectó la fertilidad cuando se lo administró en la dieta a ratas macho y hembra con una ingesta diaria de 25 veces la dosis para seres humanos.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal activa o antecedentes de enfermedad por úlcera duodenal

Se realizó un estudio multicéntrico abierto, con grupos paralelos y control activo en pacientes positivos para *Helicobacter pylori* con úlcera duodenal concurrente o antecedentes de enfermedad por úlcera duodenal en los Estados Unidos y Canadá (el estudio norteamericano).

Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes regímenes de tratamiento de 10 días:

- Tres (3) cápsulas de PYLERA cuatro veces al día, después de las comidas y al acostarse, más 20 mg de omeprazol dos veces al día, después del desayuno y de la cena (OBMT).
- Claritromicina 500 mg más 1000 mg de amoxicilina más 20 mg de omeprazol dos veces al día antes del desayuno y de la cena (OAC).

Los resultados de la erradicación de *H. pylori* en ratas, definida como dos pruebas de aliento con <sup>13</sup>C-urea negativas realizadas después de 4 y de 8 semanas de la terapia se muestran en la **Tabla 6** para OBMT y OAC. Se halló que las tasas de erradicación en ambos grupos fueron similares, tanto en la población por protocolo (PP) como en la población por intención de tratar modificada (modified intent-to-treat, MITT).

**Tabla 6. Erradicación de *Helicobacter pylori* a las 8 semanas después de un régimen de tratamiento de 10 días; porcentaje (%) de pacientes curados [intervalo de confianza del 95%] (Cantidad de pacientes)**

	Grupo de tratamiento		Diferencia
	OBMT*	OAC* * <sup>c</sup>	
Por protocolo <sup>a</sup>	92.5% [87.8, 97.2] (n=120)	85.7% [76.9, 91.8] (n=126)	6.8% [-0.9, 14.5]
Intención de tratar modificada <sup>b</sup>	87.7% [82.2, 93.2] (n=138)	83.2% [77.0, 89.5] (n=137)	4.5% [-3.9, 12.8]

\*OBMT: Omeprazol + PYLERA (subcitrate de bismuto de potasio/metronidazol/hidrocloruro de tetraciclina)

\*\* OAC: Omeprazol + amoxicilina + claritromicina

<sup>a</sup> Los pacientes fueron incluidos en el análisis PP si tenían infección por *H. pylori* documentada al inicio, definida como una prueba <sup>13</sup>C-UBT positiva más histología o cultivo, tenían al menos una úlcera duodenal verificada mediante endoscopia de  $\geq 0.3$  cm al inicio o tenían antecedentes documentados de enfermedad por úlcera duodenal y no se habían producido violaciones del protocolo. Además, si los pacientes se retiraron del estudio debido a un evento adverso relacionado con el fármaco del estudio, se los incluyó en el análisis evaluable como fracasos de la terapia.

<sup>b</sup> Los pacientes fueron incluidos en el análisis MITT si tenían infección por *H. pylori* documentada al inicio, como se definió anteriormente, y tenían al menos una úlcera duodenal documentada al inicio o antecedentes documentados de enfermedad por úlcera duodenal y habían tomado al menos una dosis del medicamento del estudio. Todos los pacientes retirados se incluyeron como fracasos de la terapia.

<sup>c</sup> Los resultados del tratamiento OAC representan todos los aislamientos independientemente de la susceptibilidad a claritromicina. Las tasas de erradicación de organismos susceptibles a claritromicina, definidas como MIC  $\leq 0.25$  mcg/ml, fueron 94.6% y 92.1% para el análisis PP y el análisis MITT, respectivamente. Las tasas de erradicación de organismos no susceptibles a claritromicina, definidas como MIC  $\geq 0.5$  mcg/ml, fueron 23.1% y 21.4% para el análisis PP y el análisis MITT, respectivamente.

## 15 REFERENCIAS

<sup>1</sup> Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*; Approved Standard - - Octava edición. Clinical and Laboratory Standards Institute Document M7-A8, Vol. 29, N.º 2, CLSI, Wayne, PA, enero de 2009.

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

PYLERA se presenta en cápsulas blancas opacas que contienen 140 mg de subcitrate de bismuto de potasio, 125 mg de metronidazol y 125 mg de hidrocloruro de tetraciclina, con el logotipo de Axcán Pharma impreso en el cuerpo y “BMT” impreso en la tapa. PYLERA se presenta en frascos de 120 cápsulas.

Número de NDC: 58914-600-21, Frasco de 120.

### Almacenamiento

Almacenar a temperatura ambiente controlada [68 a 77 °F o 20 a 25 °C].

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

### 17.1 Mujeres embarazadas

Advierta a las mujeres embarazadas que las cápsulas de PYLERA pueden provocar daño fetal debido a que contienen tetraciclina. El uso de tetraciclina durante el segundo o tercer trimestre del embarazo puede provocar una decoloración permanente de los dientes (marrón amarillo grisáceo) y puede inhibir el desarrollo óseo [consulte [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#) y [Uso en poblaciones específicas \(8.3\)](#)].

### 17.2 Lactancia en seres humanos

Advierta a las mujeres que eviten alimentar a sus bebés con leche materna durante el tratamiento con PYLERA. Las mujeres deben interrumpir la lactancia o bien deben extraer la leche y desecharla durante el tratamiento y durante 24 horas después de la última dosis [consulte [Uso en poblaciones específicas \(8.3\)](#)].

### 17.3 Hipersensibilidad

Informe a los pacientes que PYLERA puede provocar reacciones alérgicas y que interrumpan la administración de PYLERA ante el primer signo de urticaria, erupción eritematosa, sofocos y fiebre u otros síntomas de reacción alérgica [consulte [Contraindicaciones \(4.4\)](#)].

### 17.4 Efectos en el sistema nervioso central

Informe a los pacientes sobre el riesgo de presentar efectos en el sistema nervioso central y periférico con PYLERA y que deben interrumpir la administración de PYLERA e informar inmediatamente a su proveedor de atención médica si presentan algún síntoma neurológico [consulte [Advertencias y precauciones \(5.4\)](#)].

### 17.5 Fotosensibilidad

Evite la exposición al sol o a lámparas solares mientras tome PYLERA [consulte [Advertencias y precauciones \(5.6\)](#)].

### 17.6 Interacciones farmacológicas

Recomiende a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre el uso de cualquier otro medicamento mientras tomen PYLERA. La administración de cualquiera de los siguientes fármacos con PYLERA puede provocar reacciones adversas clínicamente significativas o una eficacia insuficiente de los fármacos [consulte [Contraindicaciones \(4\)](#); [Interacciones medicamentosas \(7\)](#)]:

- Metoxiflurano
- Disulfiram
- Bebidas alcohólicas o productos que contengan propilenglicol
- Anticonceptivos orales
- Anticoagulantes
- Litio
- Antiácidos, multivitamínicos o lácteos

### 17.7 Oscurecimiento de la lengua y/o las heces

Informe a los pacientes que PYLERA puede provocar un oscurecimiento transitorio e inofensivo de la lengua y/o heces negras, que generalmente se revierte a los pocos días de la interrupción del tratamiento. El oscurecimiento de las heces no se debe confundir con melena (sangre en las heces) [consulte [Advertencias y precauciones \(5.7\)](#)].

### 17.8 Información sobre dosificación

Informe a los pacientes que cada dosis de PYLERA incluye 3 cápsulas. Cada dosis de 3 cápsulas debe tomarse 4 veces al día, después de las comidas y antes de acostarse, durante 10 días. Debe tomarse una cápsula de omeprazol 20 mg dos veces al día con PYLERA después del desayuno y de la cena durante 10 días.

Las dosis omitidas se pueden compensar continuando con el cronograma de dosificación normal hasta terminar el medicamento. No se deben tomar dosis dobles. Si se omiten más de 4 dosis, deben comunicarse con el proveedor de atención médica [consulte [Dosificación y administración \(2\)](#)].

### 17.9 Administración con líquido

Indique a los pacientes que traguen las cápsulas de PYLERA enteras con un vaso de agua lleno (8 onzas). Se recomienda una ingesta suficiente de líquidos, en especial con la dosis antes de acostarse, para reducir el riesgo de irritación y ulceración esofágicas debido al hidrocloreto de tetraciclina [consulte [Dosificación y administración \(2\)](#)].

### 17.10 Resistencia antibacteriana

Se debe informar a los pacientes que los fármacos antibacterianos, incluido PYLERA, solo deben usarse para tratar infecciones bacterianas. No sirven para tratar infecciones virales (p. ej., el resfriado común). Cuando PYLERA se prescribe para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes que, aunque es común que se sientan mejor al principio de la terapia, deben tomar los medicamentos exactamente como se lo indicaron. Saltear dosis o no completar todo el curso de la terapia puede (1) disminuir la efectividad del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no puedan ser tratadas con PYLERA u otros fármacos antibacterianos en el futuro.

### Fabricado por:

Axcan Pharma de EE.UU., Inc.  
22 Inverness Center Parkway  
Suite 310  
Birmingham, AL 35242 EE.UU.  
[www.axcan.com](http://www.axcan.com)

PYLERA® y los logotipos de Axcan Pharma™ son marcas comerciales de Axcan Pharma Inc. EE.UU.