

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg, cápsulas.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 140 mg de subcitrate de bismuto potasio (equivalente a 40 mg de óxido de bismuto), 125 mg de metronidazol y 125 mg de clorhidrato de tetraciclina.

Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 61 mg de lactosa monohidrato y 32 mg de potasio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras

Cápsula alargada, blanca, opaca con “BMT” impreso en la tapa en tinta roja. Contiene un polvo blanco más una cápsula opaca blanca más pequeña que contiene un polvo amarillo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Pylera, en combinación con omeprazol, está indicado para la erradicación de *Helicobacter pylori* y la prevención de recidiva de úlceras pépticas en pacientes con úlceras activas o antecedentes de úlceras asociadas a *H. pylori*. Ver sección 5.1

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Cada dosis de Pylera consta de 3 cápsulas duras idénticas. Cada dosis debe tomarse 4 veces al día, 3 cápsulas después del desayuno, 3 cápsulas después de la comida del mediodía, 3 cápsulas después de la cena y 3 cápsulas a la hora de acostarse (preferiblemente después de un tentempié), es decir, un total de 12 cápsulas al día durante un período de 10 días. Debe tomarse una cápsula/comprimido de 20 mg de omeprazol dos veces al día, al mismo tiempo que las dosis de Pylera del desayuno y la cena durante los 10 días del tratamiento.

Tabla 1 Pauta posológica diaria de Pylera

Horario de las dosis	Número de cápsulas de Pylera	Número de cápsulas/comprimidos de omeprazol
Después del desayuno	3	1
Después de la comida del mediodía	3	0
Después de la cena	3	1
A la hora de acostarse (preferiblemente después de un tentempié)	3	0

Las dosis que se omitan pueden recuperarse ampliando la pauta posológica más de 10 días, hasta haber terminado todo el medicamento. Los pacientes no deben tomar dos dosis de una vez. Si se omiten más de 4 dosis consecutivas (1 día), hay que ponerse en contacto con el médico.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática o renal*

Pylera está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver secciones 4.3 y 4.4). No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de Pylera en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

#### *Personas de edad avanzada*

La experiencia en personas de edad avanzada es limitada. En general, al recetar Pylera a esta población de pacientes, hay que tener en cuenta la mayor prevalencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca, así como la presencia de enfermedades concomitantes y de múltiples tratamientos médicos simultáneos.

#### *Población pediátrica*

Pylera está contraindicado en niños menores de 12 años (ver sección 4.3) y no se recomienda en pacientes de 12 a 18 años.

#### Forma de administración

Vía oral. No abrir las cápsulas, se deben ingerir enteras. Pylera y omeprazol deben tomarse después de una comida, sentado y con un vaso lleno de agua (250 ml), especialmente con la dosis de la hora de acostarse, para reducir el riesgo de úlcera esofágica por el clorhidrato de tetraciclina (ver sección 4.8). Los pacientes no se deben tumbar inmediatamente después de tomar Pylera y omeprazol.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- embarazo y lactancia,
- población pediátrica (hasta los 12 años de edad),
- insuficiencia renal o hepática,
- hipersensibilidad a los principios activos, a otros derivados del nitroimidazol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

pacientes con síndrome de Cockayne (ver sección 4.8).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Raramente, ha habido notificaciones de encefalopatía asociada a dosis excesivas de varios productos que contienen bismuto con un tratamiento prolongado, reversible con la interrupción del tratamiento. También se han notificado casos muy raros de encefalopatía con metronidazol (ver sección 4.8.c). Se han recibido casos de encefalopatía asociada con el uso de Pylera posteriores a la comercialización.

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes a los que se les administró metronidazol, normalmente durante períodos prolongados. Sin embargo, también se han notificado casos de neuropatía periférica con Pylera. Si aparecen signos neurológicos anormales, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Pylera. Pylera debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedades del sistema nervioso central (ver sección 4.8).

Durante el tratamiento con tetraciclina puede aparecer candidiasis bucal, vulvovaginitis y prurito anal, debido principalmente al sobrecrecimiento de *Candida albicans*, y pueden requerir tratamiento con un antifúngico. Puede haber un sobrecrecimiento asociado de organismos coliformes resistentes, como *Pseudomonas spp.* y *Proteus spp.*, que producen diarrea. Ocasionalmente, se han notificado casos más graves de enterocolitis debida a una sobreinfección con estafilococos resistentes así como casos de colitis pseudomembranosa debida a *Clostridium difficile* con el uso de tetraciclina. Si se produce una sobreinfección, debe interrumpirse la administración de Pylera e iniciar un tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Se ha observado fotosensibilidad, manifestada por una reacción exagerada a las quemaduras solares, en algunos individuos que toman tetraciclinas. Debe informarse a los pacientes que suelen exponerse a la luz solar directa o la luz ultravioleta de que puede producirse esta reacción con las tetraciclinas. El tratamiento debe interrumpirse en cuanto aparezca eritema cutáneo.

Se recomienda la administración de cantidades adecuadas de líquido, particularmente con la dosis de clorhidrato de tetraciclina de la hora de acostarse, para reducir el riesgo de irritación del esófago y de úlcera (ver sección 4.8).

El metronidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con signos, o antecedentes, de discrasia sanguínea. Se ha observado una leucopenia leve en raros casos (ver sección 4.8) con el uso prolongado de metronidazol.

Es posible que la dosis de anticoagulantes orales como la warfarina deba reducirse durante el tratamiento con Pylera (el metronidazol puede prolongar el tiempo de protrombina). Los tiempos de protrombina deben monitorizarse. No hay interacción con la heparina (ver sección 4.5). Omeprazol puede retrasar la eliminación de la warfarina, por lo que puede ser necesario reducir la dosis de la misma.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT cuando el metronidazol se administra concomitantemente con otros medicamentos que tienen tanto el potencial de prolongar dicho intervalo QT, como el potencial de incrementar los niveles plasmáticos secundarios a una interacción farmacológica con metronidazol (ver sección 4.5).

No deben consumirse bebidas alcohólicas durante el tratamiento con Pylera ni durante al menos 24 horas después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.5).

El pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna) en adultos se ha asociado al uso de tetraciclina. Las manifestaciones clínicas habituales son dolor de cabeza y visión borrosa. Si bien esta enfermedad y los síntomas relacionados con la misma suelen desaparecer poco después de interrumpir la

tetraciclina, existe la posibilidad de secuelas permanentes (ver secciones 4.8 y 4.5 para la interacción con los retinoides).

En raras ocasiones se ha notificado síndrome miasténico con tetraciclina. Es aconsejable prestar una especial atención a los pacientes con miastenia gravis, ya que pueden estar en riesgo de empeoramiento de la enfermedad (ver sección 4.8).

Se ha informado de que el uso simultáneo de tetraciclina con metoxiflurano ha causado toxicidad renal mortal. Por lo tanto, debe evitarse el uso de metoxiflurano en los pacientes que tomen Pylera.

Pylera contiene aproximadamente 96 mg de potasio por dosis (3 cápsulas que contienen 32 mg de potasio cada una), lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

También contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

El bismuto absorbe los rayos X y puede interferir en los procedimientos de diagnóstico de rayos X del aparato gastrointestinal.

El bismuto puede causar un oscurecimiento temporal e inócuo de las heces. Sin embargo, esto no interfiere en los análisis habituales para detectar sangre oculta.

El metronidazol puede interferir en ciertos tipos de determinaciones de los valores de bioquímica sérica, como la aspartato aminotransferasa (AST, SGOT), alanina aminotransferasa (ALT, SGPT), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos y glucosa hexoquinasa. Se pueden observar valores de cero. Todos los ensayos en los que se ha observado interferencia conllevan el acoplamiento enzimático del ensayo con la oxidación-reducción de la nicotinamida (NAD). La interferencia se debe a la similitud en los picos de absorción del NADH (340 nm) y el metronidazol (322 nm) a pH 7.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios formales de interacciones con Pylera. Así pues, la siguiente sección describe en líneas generales las interacciones observadas con los diferentes componentes de Pylera tal como se indica en sus respectivas Fichas técnicas o resúmenes de las características del producto o tal como se ha comunicado en las publicaciones médicas.

Antes del tratamiento, se debe comprobar la necesidad de otros medicamentos administrados simultáneamente en pacientes que reciben Pylera. Aunque no se ha detectado ninguna interacción específica con la combinación, los pacientes que toman un elevado número de medicamentos concomitantes suelen tener un riesgo más elevado de experimentar reacciones adversas y, por lo tanto, se deben tratar con precaución.

##### Interacciones con el bismuto

La ranitidina incrementa la absorción de bismuto.

El omeprazol aumenta la absorción de bismuto. Por lo tanto, se recomienda tomar Pylera y omeprazol después de los alimentos para reducir la absorción de bismuto.

## Interacciones con el metronidazol

### *Litio*

Sobre la base de unos pocos casos, el metronidazol puede provocar signos de toxicidad por litio en pacientes que reciben dosis altas de litio. Se recomienda realizar un control estricto de los niveles de litio en dichos pacientes.

### *Alcohol/disulfiram*

El metronidazol tiene una reacción bien documentada parecida a la del disulfiram, cuando se toma con alcohol (cólicos, náuseas, vómitos, cefalea, sofoco). Se han notificado reacciones psicóticas en pacientes alcohólicos que toman metronidazol y que han utilizado disulfiram durante las 2 semanas anteriores.

### *Anticoagulantes*

Se ha notificado que el metronidazol potencia el efecto anticoagulante de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos orales, lo que causa una prolongación del tiempo de protrombina. Por lo tanto, se debe establecer un control frecuente del tratamiento anticoagulante con un ajuste adecuado de las dosis del mismo durante el tratamiento con Pylera.

### *Fenitoína, fenobarbital*

La administración simultánea de medicamentos que inducen las enzimas microsomales hepáticas, como la fenitoína o el fenobarbital, pueden acelerar la eliminación del metronidazol y causar una disminución de las concentraciones plasmáticas. También se ha observado una alteración en el aclaramiento de la fenitoína en estas situaciones. Se desconoce la importancia clínica de la disminución de la exposición sistémica al metronidazol ya que no se ha establecido la contribución relativa de la actividad antimicrobiana sistémica frente a la actividad local contra *Helicobacter pylori*.

### *5-Fluorouracilo*

El metronidazol reduce el aclaramiento del 5-fluorouracilo y, por lo tanto, puede producir un aumento de la toxicidad del 5-fluorouracilo.

### *Ciclosporina*

Los pacientes que reciben ciclosporina corren el riesgo de tener concentraciones séricas elevadas de ciclosporina. La ciclosporina sérica y la creatinina sérica se deben controlar estrechamente cuando sea necesaria la administración conjunta.

### *Busulfán*

El metronidazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de busulfán, lo que puede dar lugar a una toxicidad grave por busulfán.

### *Uso concomitante de productos que prolongan el intervalo QT y cuyo metabolismo puede ser inhibido por metronidazol*

Se debe evitar la combinación de metronidazol con compuestos que sean metabolizados por CYP3A4 o CYP2C9 y que prolonguen el intervalo QT (p. ej., ondansetrón, amiodarona, metadona, domperidona).

## Interacciones con la tetraciclina

### *Metoxiflurano*

Se ha notificado que el uso simultáneo de tetraciclina con metoxiflurano ha causado toxicidad renal mortal.

### *Anticoagulantes*

Se ha demostrado que la tetraciclina disminuye la actividad de la protrombina plasmática. Por lo tanto, se debe establecer un control frecuente del tratamiento anticoagulante con un ajuste adecuado de las dosis del mismo al comenzar el tratamiento con Pylera.

### *Penicilina*

Puesto que los medicamentos bacteriostáticos, como las tetraciclinas, pueden interferir con la acción bactericida de la penicilina, no se recomienda administrar simultáneamente estos medicamentos.

### *Antiácidos, preparados de hierro o productos lácteos*

La absorción de la tetraciclina se ve alterada por los antiácidos que contienen aluminio, calcio o magnesio, los preparados que contienen hierro, zinc o bicarbonato sódico o los productos lácteos. Se desconoce la importancia clínica de la disminución de la exposición sistémica a la tetraciclina ya que no se ha establecido la contribución relativa de la actividad antimicrobiana sistémica frente a la actividad local contra *Helicobacter pylori*. Por lo tanto, estos productos no deben utilizarse concomitantemente con Pylera.

### *Retinoides*

Se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión intracraneal benigna cuando se administran conjuntamente retinoides y tetraciclinas; por lo tanto, debe evitarse su uso simultáneo (ver sección 4.4). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con retinoides durante el tratamiento con Pylera.

### *Atovacuona*

La tetraciclina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de atovacuona.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Teniendo en cuenta los datos derivados de la experiencia en humanos, el clorhidrato de tetraciclina (un componente de Pylera) produce efectos en el desarrollo de los dientes y del esqueleto cuando se administra durante el embarazo.

Pylera está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

No hay datos relativos al uso de Pylera en mujeres embarazadas.

No hay datos de estudios realizados en animales relativos a los efectos del subcitrate de bismuto potasio. Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a los efectos del subcitrate de bismuto coloidal (el subcitrate de bismuto coloidal es similar al subcitrate de bismuto potasio en términos de características fisicoquímicas, estructurales, biológicas (*in vitro*) y farmacocinéticas) y del metronidazol en la toxicidad para la reproducción.

### Lactancia

El metronidazol se excreta en la leche materna en concentraciones similares a las encontradas en el plasma.

Se desconoce si el subcitrate de bismuto potasio o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

El clorhidrato de tetraciclina se excreta en la leche materna y se han observado efectos en los dientes de recién nacidos/niños lactantes de mujeres tratadas con clorhidrato de tetraciclina. Pylera está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

### Fertilidad

Los estudios realizados en animales con metronidazol y clorhidrato de tetraciclina (componentes de Pylera) han puesto de manifiesto indicios de alteración de la fertilidad masculina. No hay datos de estudios realizados en animales relativos a los efectos del subcitrate de bismuto potasio. Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a los efectos del subcitrate de bismuto coloidal (el subcitrate de bismuto coloidal es similar al subcitrate de bismuto potasio en términos de características fisicoquímicas, estructurales, biológicas (*in vitro*) y farmacocinéticas) en la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Basándose en las propiedades farmacodinámicas conocidas de los compuestos de Pylera, no se espera que este medicamento influya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos para documentar la ausencia de dichos efectos.

Se han notificado casos de convulsiones y mareos en pacientes tratados con metronidazol. Se ha asociado al uso de tetraciclina el pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna) en adultos, cuyas manifestaciones clínicas incluyen visión borrosa transitoria (ver sección 4.8). Se debe informar a los pacientes sobre la posibilidad de que se produzcan estas reacciones adversas y recomendarles que no conduzcan ni utilicen máquinas si ocurren dichos síntomas.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con Pylera en combinación con omeprazol durante los ensayos clínicos controlados fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido del subcitrate de bismuto potasio, metronidazol y clorhidrato de tetraciclina al ser administrados por separado.

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia (muy frecuentes) durante el tratamiento con Pylera son, en orden decreciente de frecuencia: heces anormales, diarrea, náuseas y disgeusia (incluido el sabor metálico).

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell; potencialmente mortal) con el uso de Pylera y los componentes individuales, metronidazol y tetraciclina. La aparición de reacciones adversas cutáneas graves requiere la interrupción inmediata de Pylera.

Se han notificado colitis pseudomembranosa (colitis por *Clostridium difficile*) y neuropatía periférica con el uso de Pylera (ver sección 4.4).

##### b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a partir de los datos combinados de tres ensayos clínicos controlados de fase III (540 pacientes expuestos a Pylera) y la experiencia postcomercialización (incluidos los comunicados en publicaciones médicas, regulatorios o espontáneos).

Las reacciones adversas se ordenan por grupos de frecuencia, con las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

<b>Grupo sistémico</b> Término preferido	<b>Muy frecuente</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Frecuente</b> ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<b>Poco frecuente</b> ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	<b>Frecuencia no conocida</b>
Infecciones e infestaciones		Infección vaginal	Candidiasis, candidiasis oral, candidiasis vaginal	Colitis pseudomembranosa
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco	
Trastornos del metabolismo y de la		Anorexia, apetito disminuido		

<b>Grupo sistémico</b> Término preferido	<b>Muy frecuente</b> (≥1/10)	<b>Frecuente</b> (≥1/100 a <1/10)	<b>Poco frecuente</b> (≥1/1.000 a <1/100)	<b>Frecuencia no conocida</b>
nutrición				
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad, depresión, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (incluido el sabor metálico*)	Cefalea, mareo, somnolencia	Hipoestesia, parestesia, amnesia, temblor	Neuropatía periférica, meningitis aséptica
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, heces anormales (incluidas heces negras*)	Vómitos, dolor abdominal (incluido dolor en la zona superior del abdomen), dispepsia, estreñimiento, boca seca, flatulencia	Edema de la lengua, ulceración de la boca, estomatitis, distensión abdominal, eructos, cambio de color de la lengua	
Trastornos hepatobiliares		Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción (incluidas erupción maculopapular, erupción pruriginosa)	Urticaria, prurito	Ampollas, exfoliación de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome DRESS (reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos)
Trastornos renales y urinarios		Cromaturia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar		Astenia**	Dolor torácico, malestar torácico	

<b>Grupo sistémico</b> Término preferido	<b>Muy frecuente</b> (≥1/10)	<b>Frecuente</b> (≥1/100 a <1/10)	<b>Poco frecuente</b> (≥1/1.000 a <1/100)	<b>Frecuencia no conocida</b>
de administración				

\* Término de nivel más bajo (LLT); \*\* Término de alto nivel (HLT)  
MedDRA, versión 11.0

### c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las heces negras y el cambio de color de la lengua pueden producirse con los compuestos del bismuto, debido a la conversión en sulfuro de bismuto en el aparato gastrointestinal; la estomatitis se ha atribuido a las sales de bismuto pero también se ha observado con el uso de metronidazol.

Al igual que otros agentes antimicrobianos, la tetraciclina puede dar lugar al desarrollo de sobreinfecciones. La candidiasis (oral y vaginal) se debe probablemente a la tetraciclina.

Los mareos, la disgeusia, la cefalea y la cromaturia (oscurecimiento de la orina) son más probablemente atribuibles al metronidazol.

En los ensayos clínicos con Pylera, se han observado aumentos transitorios y reversibles de las transaminasas.

Otras reacciones adversas importantes de la ficha técnica de los componentes individuales de PYLERA.

#### *Reacciones adversas que se han descrito con el uso de los compuestos del bismuto.*

- La encefalopatía se asoció al uso de dosis elevadas de diferentes sales de bismuto durante un período de tiempo prolongado.

#### *Reacciones adversas que se han descrito con el uso de metronidazol*

- Leuconeutropenia reversible en casos de tratamiento prolongado; en raras ocasiones, trombocitopenia reversible.
- Las convulsiones se han asociado al tratamiento con metronidazol (normalmente, en dosis elevadas o en pacientes con insuficiencia renal).
- Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes a los que se les administró metronidazol, normalmente durante períodos prolongados. La interrupción del metronidazol o la disminución la dosis suele tener como resultado la completa resolución o una mejoría de la neuropatía, pero en algunos pacientes puede persistir a pesar de estas medidas.
- Anafilaxia, disuria, cistitis, incontinencia, pancreatitis y enterocolitis pseudomembranosa.
- Se han notificado muy raramente casos de encefalopatía, hepatitis colestásica y de ictericia con metronidazol.
- Se han notificado casos de hepatotoxicidad irreversible grave /insuficiencia hepática aguda, incluidos casos con desenlace mortal de aparición muy rápida tras el inicio del uso sistémico de metronidazol, en pacientes con síndrome de Cockayne (ver sección 4.3).

#### *Reacciones adversas que se han descrito con el uso de clorhidrato de tetraciclina.*

- La colitis pseudomembranosa causada por la proliferación excesiva de *Clostridium difficile* es una posible complicación del uso de tetraciclina; al igual que sucede con otros antibióticos, pueden producirse otras sobreinfecciones.
- En algunos casos, se notificó insuficiencia hepática en pacientes que recibían dosis altas de tetraciclina y en pacientes con insuficiencia renal.
- Se han notificado casos de disfunción renal con la tetraciclina, en particular, el empeoramiento de la disfunción en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Estos efectos están relacionados con la dosis. En raras ocasiones se ha producido insuficiencia renal aguda y nefritis intersticial.
- Durante el desarrollo de los dientes, puede producirse una coloración permanente de los mismos. También se han notificado casos de hipoplasia del esmalte.

- Se han notificado casos de úlcera esofágica con la tetraciclina, en particular, tras ingerir cápsulas o comprimidos con poca agua a la hora de acostarse.
- Aunque raramente, se han notificado casos de anemia hemolítica, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, neutropenia y eosinofilia con el uso de tetraciclina.
- Se han notificado casos de pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna) en adultos a los que se administró tetraciclina; se han descritos casos de fontanelas protuberantes en niños tratados con tetraciclina.
- Ocasionalmente, se ha notificado un aumento de la debilidad muscular (síndrome miasténico) con la tetraciclina en pacientes con miastenia gravis.
- La fotosensibilidad, que se ha descrito con la mayoría de antibióticos de tetraciclina, se produce en muy raras ocasiones con la tetraciclina; parece que es de naturaleza fototóxica en vez de fotoalérgica. La parestesia puede ser un signo precoz de fototoxicidad inminente.
- Faringitis, anafilaxia, dermatitis exfoliativa, y pancreatitis.

#### d. Población pediátrica

Pylera está contraindicado en niños menores de 12 años y no se debería usar en niños de 12 a 18 años.

#### e. Otras poblaciones especiales

##### *Personas de edad avanzada*

La experiencia en personas de edad avanzada es limitada. No se han identificado problemas específicos de seguridad.

##### *Insuficiencia hepática*

En los ensayos clínicos con Pylera, se han observado aumentos transitorios leves a moderados de las enzimas hepáticas. Pylera está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

##### *Insuficiencia renal*

Pylera está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.3). En los ensayos clínicos, no ha habido ningún caso en que se haya atribuido la aparición de insuficiencia renal a Pylera.

#### f. Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

## **4.9. Sobredosis**

En caso de sobredosis, los pacientes deben ponerse en contacto con un médico, centro toxicológico o servicio de urgencias

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones para la erradicación de *Helicobacter pylori*, código ATC: A02BD08

Pylera es una cápsula de triple combinación a dosis fijas que contiene subcitrato de bismuto potasio, metronidazol y clorhidrato de tetraciclina para la erradicación de *H. pylori* en combinación con omeprazol (tratamiento cuádruple).

## Mecanismo de acción

### *Bismuto*

Todavía se desconoce el efecto exacto del bismuto en el tratamiento de las infecciones por *H. pylori*. Parece que está relacionado con la toxicidad directa sobre la función de la membrana, inhibición de la síntesis de proteínas y de la pared bacteriana, inhibición de la actividad de la enzima ureasa, prevención de la citoadherencia, síntesis de ATP y una interferencia competitiva inespecífica con el transporte de hierro.

### *Metronidazol*

El mecanismo de acción antimicrobiana del metronidazol depende de la reducción de su grupo nitro por la nitroreductasa y otras reductasas a radicales nitroanión. Estos radicales dañan el ADN de la bacteria, produciendo finalmente la muerte celular.

### *Tetraciclina*

La tetraciclina se une específicamente a la subunidad ribosomal 30S e inhibe el acceso del ARNt al complejo ribosoma-ARNm y, por lo tanto, interfiere en la síntesis de proteínas.

## Relación entre farmacocinética y farmacodinamia

### *Bismuto*

No se ha establecido la relación FC/FD del subcitrate de bismuto.

### *Metronidazol*

La eficacia depende principalmente del cociente  $C_{max}$  (concentración sérica máxima) : CMI (concentración mínima inhibitoria) del patógeno, y del cociente AUC (área bajo la curva) : CMI del patógeno, respectivamente.

### *Tetraciclina*

La eficacia depende principalmente del cociente AUC (área bajo la curva): CMI del patógeno.

## Mecanismo(s) de resistencia

### *Bismuto*

Se ha demostrado que la resistencia al bismuto entre las bacterias gramnegativas depende del hierro y su captación. La resistencia a la acción inhibitoria del bismuto es inversamente proporcional a la concentración de hierro y depende en gran medida de los mecanismos del transporte de hierro.

### *Metronidazol*

En *Helicobacter pylori*, la resistencia está relacionada con las mutaciones del gen que codifica la nitroreductasa NADPH. Estas mutaciones impiden la reducción del grupo nitro del metronidazol por la nitroreductasa.

### *Tetraciclina*

Los tres mecanismos principales de resistencia que se han descrito son:

- disminución de la acumulación de tetraciclina como resultado de la disminución de la entrada de antibióticos o de la adquisición de una vía de salida dependiente de energía.
- disminución del acceso de la tetraciclina al ribosoma debido a la presencia de proteínas de protección ribosomal, e
- inactivación enzimática de las tetraciclinas.

Hay una resistencia cruzada completa entre el metronidazol y otros imidazoles y entre la tetraciclina y otras tetraciclinas.

## Sensibilidad

### *Bismuto*

El EUCAST (Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana) no ha establecido los puntos de corte relacionados con la especie para el bismuto y *H. pylori*.

#### *Metronidazol*

La evaluación del metronidazol se realiza mediante la serie de dilución habitual. Se determinaron las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias para los microorganismos sensibles y resistentes al metronidazol:

Puntos de corte del EUCAST:

Especie	Sensible	Resistente
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 4,0 mg/l	> 4,0 mg/l

\* basado principalmente en la farmacocinética sérica

#### *Tetraciclina*

El EUCAST no ha establecido los puntos de corte para la tetraciclina y *H. pylori*. Sin embargo, se ha utilizado un punto de corte de 4 mg/l para la resistencia a la tetraciclina.

#### Prevalencia de la resistencia adquirida

La prevalencia de la resistencia varía geográficamente y con el tiempo para *Helicobacter pylori*. Por lo tanto, es conveniente disponer de datos sobre la resistencia local, en particular, para garantizar el tratamiento adecuado de las infecciones graves. Si la situación de la resistencia local pone en duda la eficacia de Pylera, se deberá buscar el consejo terapéutico de un especialista. En particular, en casos de infección grave o de tratamiento fallido, debe realizarse un diagnóstico microbiológico con confirmación del microorganismo y su sensibilidad a los principios activos de Pylera.

Actualmente, se considera que la tasa de resistencia de *Helicobacter pylori* respecto a la tetraciclina es inferior al 5% mientras que la tasa de resistencia respecto al metronidazol está entre el 30% y el 50%, aproximadamente. Los datos clínicos ponen de manifiesto una ligera reducción de la tasa de erradicación de *H. pylori* tras el tratamiento con Pylera en pacientes con cepas resistentes al metronidazol.

#### Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado dos ensayos comparativos, uno en Europa (pivotal) y uno en EE.UU. (de apoyo), para comparar Pylera en combinación con tratamiento de omeprazol durante 10 días, con la pauta de tratamiento estándar de omeprazol, amoxicilina y claritromicina (OAC) durante 7 y 10 días, respectivamente. Ambos estudios fueron aleatorizados, de grupos paralelos, abiertos, con tratamiento activo y de no inferioridad e incluían a sujetos con infección por *H. pylori* confirmada. Los resultados se resumen en la tabla que aparece más abajo. El cumplimiento terapéutico fue superior al 95% en los dos grupos de tratamiento en ambos estudios.

Para evaluar el impacto de la resistencia a los antibióticos, se tomaron biopsias para cultivo y se ensayó la resistencia de las cepas bacterianas a la claritromicina y al metronidazol. La concentración mínima inhibitoria (CMI) que define la sensibilidad fue ≤ 8 mg/l para el metronidazol y < 1 mg/l para la claritromicina. Los resultados indican que Pylera es eficaz independientemente de la resistencia de la cepa bacteriana al metronidazol o a la claritromicina.

El impacto de las úlceras sobre la eficacia del tratamiento también se evaluó en el estudio europeo pivotal. La eficacia de Pylera fue similar en los pacientes con presencia o antecedentes personales de úlceras pépticas y en aquellos sin tales características.

Tasas de erradicación en los estudios controlados con el uso de cápsulas de Pylera (ITT y PP)				
	ITT/MITT		PP	
	Estudio pivotal	Estudio de apoyo	Estudio pivotal	Estudio de apoyo

Tratamientos	para la UE				para la UE			
	Pylera + Omeprazol	OAC	Pylera + Omeprazol	OAC	Pylera + Omeprazol	OAC	Pylera + Omeprazol	OAC
Duración del tratamiento	10 días	7 días	10 días	10 días	10 días	7 días	10 días	10 días
Número evaluable para ITT/MITT/PP	218	222	138	137	178	161	120	124
Erradicado, n (%)	174 (79,8% <sup>a</sup> 92,6% <sup>b</sup> )	123 (55,4% <sup>a</sup> 67,6% <sup>b</sup> )	121 (87,7%)	114 (83,2%)	166 (93,3%)	112 (69,6%)	111 (92,5%)	108 (87,1%)
Tasas de erradicación en pacientes con úlcera gastroduodenal	18/20 (90,0%)	18/29 (62,1%)	ND	ND	18/19 (94,7%)	15/18 (83,3%)	ND	ND
Tasas de erradicación en la dispepsia no ulcerosa	155/196 (79,1%)	103/189 (54,5%)	ND	ND	147/158 (93,0%)	95/141 (67,4%)	ND	ND
Tasas de erradicación para:								
Resistente al metronidazol	40/48 (83,3%)	31/54 (57,4%)	41/51 (80,4%)	ND	38/42 (90,5%)	28/41 (68,3%)	38/44 (86,4%)	ND
Sensible al metronidazol	101/123 (82,1%)	70/120 (58,3%)	68/74 (91,9%)	ND	98/103 (95,1%)	64/90 (71,7%)	61/64 (95,3%)	ND
Resistente a la claritromicina	33/38 (86,8%)	2/29 (6,9%)	ND	3/14 (21,4%)	30/33 (90,9%)	2/25 (8,0%)	ND	3/13 (23,1%)
Sensible a la claritromicina	108/133 (81,2%)	99/145 (68,3%)	ND	93/101 (92,1%)	106/112 (94,6%)	90/106 (84,9%)	ND	88/93 (94,6%)
ITT = Intención de tratar. MITT = Intención de tratar modificada. ND = No determinado. PP = Por protocolo								
<sup>a</sup> Los valores que faltaban se asignaron a no erradicación. <sup>b</sup> Análisis de casos observados.								

Los datos de seguridad de estos ensayos están incluidos en la información combinada en la sección 4.8.

### Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de realizar ensayos con Pylera en los diferentes grupos de la población pediátrica en base a que es probable que el medicamento específico no sea seguro (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Subcitrate de bismuto potasio (bismuto)

El subcitrate de bismuto potasio tiene una semivida de eliminación en plasma y sangre relativamente larga, y por lo tanto, se observa acumulación tras 4 dosis repetidas de Pylera administradas simultáneamente con omeprazol 20 mg dos veces al día durante 10 días. Las concentraciones plasmáticas y sanguíneas de bismuto en estado estacionario se alcanzaban generalmente hacia el día 4. El día 10, las concentraciones plasmáticas y sanguíneas medias de bismuto en estado estacionario eran inferiores a 50 µg/l en todos los sujetos. Sin embargo, esporádicamente, se observaron concentraciones plasmáticas y sanguíneas de bismuto superiores a 50 µg/l en una proporción de sujetos (12 y 8 de 28 sujetos, para las concentraciones plasmáticas y sanguíneas, respectivamente), que fueron superiores a 100 µg/l en 2 sujetos (1 sujeto para la sangre y el plasma, y 1 sujeto solo para el plasma), aunque los niveles elevados fueron transitorios y se observaron durante menos de una hora en cada ocasión.

No hubo diferencias destacadas entre las concentraciones plasmáticas y sanguíneas de bismuto en cada ocasión de muestreo hasta el día 10 de la administración de las dosis y en el estado estacionario el día 10, lo que puso de manifiesto la distribución de bismuto en el compartimento de los glóbulos sanguíneos. La semivida de eliminación terminal aparente ( $T_{1/2el}$ ) del bismuto en plasma se estimó que era de entre 21 y 90 horas. Sin embargo, debido a la posible asociación de bismuto con glóbulos sanguíneos, la  $T_{1/2el}$  del bismuto en sangre fue mayor (se estimó entre 192 y 605 horas en determinados sujetos).

### Metronidazol

Tras la administración oral, el metronidazol se absorbe bien, con concentraciones plasmáticas máximas que se producen entre 1 y 2 horas después de la administración. Las concentraciones plasmáticas de metronidazol son proporcionales a la dosis administrada, produciendo la administración oral de 500 mg una concentración plasmática máxima de aproximadamente 12  $\mu\text{g/ml}$ .

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

La semivida de eliminación media del metronidazol en voluntarios normales es de 8 horas. La principal vía de eliminación del metronidazol y sus metabolitos es a través de la orina (60% a 80% de la dosis), y de un 6% a un 15% de la dosis se elimina a través de las heces. Los metabolitos que aparecen en la orina son el resultado, principalmente, de la oxidación de cadenas laterales [1-( $\beta$ -hidroxietil) 2-hidroximetil-5-nitroimidazol y 2-metil-5-nitroimidazol-1-il-ácido acético] y de la conjugación de glucurónido, y el metronidazol sin modificar es responsable de aproximadamente el 20% del total. El aclaramiento renal del metronidazol es aproximadamente de 10 ml/min/1,73 m<sup>3</sup>.

La disminución de la función renal no altera la farmacocinética de una dosis única de metronidazol. En pacientes con disminución de la función hepática, el aclaramiento plasmático del metronidazol se reduce.

### Clorhidrato de tetraciclina

La tetraciclina se absorbe (60%-90%) en el estómago y la parte superior del intestino delgado. La presencia de alimentos, leche o cationes puede reducir de manera significativa el grado de absorción. En el plasma, la tetraciclina se une a las proteínas plasmáticas en distintos grados. Se concentra en la bilis, y se excreta en la orina y las heces en concentraciones elevadas, en una forma biológicamente activa.

La tetraciclina se distribuye dentro de la mayoría de los tejidos y fluidos del organismo. Se distribuye dentro de la bilis y sufre distintos grados de recirculación enterohepática. La tetraciclina tiende a localizarse en tumores, tejido necrótico o isquémico, hígado y bazo, y forma complejos de ortofosfato de calcio-tetraciclina en zonas de osificación nueva o desarrollo dental. La tetraciclina atraviesa fácilmente la placenta y se excreta en grandes cantidades en la leche materna.

### Cápsulas de Pylera

Se desconoce la significación clínica de las concentraciones de los principios activos a nivel sistémico, en comparación con el nivel local, para la actividad antimicrobiana de Pylera contra *Helicobacter pylori*. Se realizó un estudio comparativo de biodisponibilidad de metronidazol (375 mg), tetraciclina (375 mg) y subcitrate de bismuto potasio (420 mg, equivalente a 120 mg de óxido de bismuto ( $\text{Bi}_2\text{O}_3$ )) administrados como Pylera o como 3 formulaciones en cápsulas separadas administradas simultáneamente, que se realizó en voluntarios varones sanos. Los parámetros farmacocinéticos de los principios activos individuales fueron similares cuando se administraron como formulaciones en cápsulas separadas o como Pylera.

También se determinaron los parámetros farmacocinéticos del metronidazol, clorhidrato de tetraciclina y bismuto cuando Pylera se administró en condiciones de ayuno y con alimentos. Los alimentos redujeron la

absorción sistémica de los tres componentes de Pylera, con valores AUC para el metronidazol, clorhidrato de tetraciclina y bismuto reducidos en un 6%, 34% y 60%, respectivamente. La reducción de la absorción de los tres componentes de Pylera ante la presencia de alimentos no se considera clínicamente significativa. Es probable que el aumento del tiempo de retención gástrica sea beneficioso, ya que es posible que prolongue la exposición de *H. Pylori* al bismuto, metronidazol y clorhidrato de tetraciclina. Pylera debe administrarse después de las comidas (desayuno, comida y cena) y a la hora de acostarse (preferiblemente con un tentempié), en combinación con omeprazol dos veces al día (desayuno y cena) (ver sección 4.2).

### Cápsulas de omeprazol

El efecto de omeprazol sobre la absorción del bismuto se evaluó en 34 voluntarios sanos a los que se les administró Pylera (4 veces al día) con o sin omeprazol (20 mg 2 veces al día) durante 6 días. En presencia de omeprazol, el grado de absorción del bismuto de Pylera aumentó significativamente, en comparación con cuando no se administró omeprazol. En ausencia de omeprazol, la  $C_{max}$  y el AUC son 8,1 (84% CV) y 48,5 (28% CV), respectivamente, mientras que en presencia de omeprazol, la  $C_{max}$  y el AUC son 25,5 (69% CV) y 140,9 (42% CV), respectivamente. La neurotoxicidad dependiente de la concentración está asociada al uso a largo plazo de bismuto y no es probable que ocurra con la administración a corto plazo o en concentraciones sanguíneas en estado estacionario inferiores a 50 ng/ml. Un sujeto alcanzó, transitoriamente, una concentración máxima de bismuto ( $C_{max}$ ) superior a 50 ng/ml (73 ng/ml) después de varias dosis de Pylera con omeprazol. El paciente no mostró síntomas de neurotoxicidad durante el estudio. No existen datos clínicos que indiquen que la exposición a corto plazo a concentraciones  $C_{max}$  superiores a 50 ng/ml esté asociada a la neurotoxicidad.

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia renal o hepática durante la exposición a Pylera, aunque se ha estudiado la exposición al metronidazol y al clorhidrato de tetraciclina (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 4.8).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios no clínicos para evaluar el efecto del uso combinado de subcitrate de bismuto potasio, clorhidrato de tetraciclina y metronidazol.

Los datos de los estudios no clínicos, cuando están disponibles, del subcitrate de bismuto coloidal (el subcitrate de bismuto coloidal es similar al subcitrate de bismuto potasio en términos de características fisicoquímicas, estructurales, biológicas (estudio CMI *in vitro*) y farmacocinéticas), no muestran riesgos específicos para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los datos de los estudios no clínicos, cuando están disponibles, del clorhidrato de tetraciclina no muestran riesgos específicos para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

La fertilidad se vio afectada en las ratas macho (efectos sobre los espermatozoides y testículos). Los resultados de los estudios realizados en animales indican que la tetraciclina atraviesa la placenta, se encuentra en los tejidos fetales y puede tener efectos tóxicos en el desarrollo del feto (a menudo relacionados con el retraso del desarrollo del esqueleto). También se han observado signos de embriotoxicidad en animales tratados al principio del embarazo. La tetraciclina se excreta en la leche de las ratas en período de lactancia.

Los datos de los estudios no clínicos, cuando están disponibles, del metronidazol no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. Se ha demostrado que el metronidazol es cancerígeno en ratas y ratones. La fertilidad se vio afectada en las ratas y ratones macho (efectos sobre los espermatozoides y testículos). El metronidazol no fue teratógeno en ratones, ratas ni conejos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Estearato de magnesio (E572)  
Talco (E553b)  
Lactosa monohidrato

#### Cubierta de la cápsula:

Dióxido de titanio (E171)  
Gelatina

#### Tinta de impresión:

Óxido de hierro rojo (E172)  
Goma laca  
Propilenglicol

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de PEAD con cierre a prueba de niños, bobina de rayón y desecante (gel de sílice).

Tamaño del envase: 120 cápsulas.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Se recomienda no tirar los medicamentos por los desagües ni a la basura. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS

149 Boulevard Bataille de Stalingrad

69100 Villeurbanne

Francia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

75095

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 16 de abril de 2012

Fecha de la renovación de la autorización: 16 de julio de 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

07/2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>