

amoxicilina tri-hidratada + claritromicina + esomeprazol magnésico tri-hidratado

EMS S/A.

500 mg cápsula dura + 500 mg comprimido revestido + 20 mg comprimido revestido de liberação retardada

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

amoxicilina tri-hidratada + claritromicina + esomeprazol magnésico tri-hidratado
“Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Embalagem com 7 ou 14 blísteres contendo 4 cápsulas duras de 500 mg de amoxicilina tri-hidratada, 2 comprimidos revestidos de 500 mg de claritromicina e 2 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg de esomeprazol magnésico tri-hidratado cada + 14 ou 28 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg de esomeprazol magnésico tri-hidratado.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de **amoxicilina** contém:

amoxicilina tri-hidratada*.....573,944 mg

excipiente** q.s.p.....1 cápsula

*equivalente a 500 mg de amoxicilina

**croscarmelose sódica, estearato de magnésio e talco.

Cada comprimido revestido de **claritromicina** contém:

claritromicina500 mg

excipiente* q.s.p.....1 com. rev.

*amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, dióxido de titânio, etilcelulose, hipromelose + macrogol, amarelo de tartrazina laca de alumínio, celulose microcristalina.

Cada comprimido revestido de liberação retardada de **esomeprazol magnésico tri-hidratado** contém:

esomeprazol magnésico tri-hidratado*.....22,3 mg

excipiente** q.s.p.1 com. rev. lib. retard.

*equivalente a 20 mg de esomeprazol

**lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, amido pré-gelatinizado, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose + triacetina + dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila + talco + dióxido de silício + bicarbonato de sódio + laurilsulfato de sódio, macrogol e simeticona.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao alívio dos sintomas dispépticos relacionados à infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* e indicado para redução do risco de recorrência da úlcera de estômago ou de intestino através da eliminação do microrganismo *Helicobacter pylori*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O esomeprazol é o isômero-S do omeprazol e reduz a secreção ácida gástrica através de um mecanismo de ação específico e direcionado. O esomeprazol é o primeiro inibidor da bomba de prótons a ser desenvolvido como um isômero óptico, sendo um inibidor específico da bomba de prótons¹.

Estudos clínicos têm demonstrado que o esomeprazol nas dosagens de 20 mg e 40 mg produzem maior e mais sustentável controle do pH ácido quando comparado ao omeprazol 20 mg, com tolerabilidade similar e mesmo perfil de segurança. Soma-se a isso o fato de que o esomeprazol apresenta início do efeito ácido-supressor mais rápido em comparação ao omeprazol e menor variação interindividual no controle da acidez proporcionando assim maior previsibilidade da resposta².

Nos últimos anos, o controle ácido com esomeprazol tem sido comparado também a outros IBPs em vários estudos realizados em pacientes com diagnóstico de Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) ou indivíduos saudáveis. Diversos estudos comparando o esomeprazol com outros IBPs como pantoprazol, rabeprazol e lansoprazol demonstraram que o esomeprazol 40 mg é mais eficaz na manutenção do pH intragástrico maior que 4,0 em comparação com todos outros IBPs em doses padrão^{3,4}.

O pH noturno foi medido em um outro estudo (Miehlke, 2005) comparando esomeprazol 40 mg com pantoprazol 40 mg. Durante a noite, a proporção de tempo com pH intragástrico > 4,0 foi de 85,4% com

esomeprazol e 63,6% com pantoprazol. O escape ácido noturno, definido como pH intragástrico <4,0 por pelo menos uma hora consecutiva no período de 22 horas até às 6 horas, foi observado em 26,7% dos pacientes tratados com esomeprazol e em 73,3% dos que receberam pantoprazol ($p = 0,009$).

O esomeprazol além de possuir superior biodisponibilidade oral em relação ao omeprazol – o que resulta em maior quantidade de droga disponível determinando maior número de bomba de prótons em células parietais atingidas e um controle de ácido superior in vivo – em estudo comparativo demonstrou maior atividade contra o *H. pylori* em relação ao omeprazol. As concentrações inibitórias mínimas para um crescimento de 50% (MIC 50) e 90% (MIC 90) em isolados de *Helicobacter pylori* obtidos de biópsias gástricas para o esomeprazol foram de 16 e 32 mg/L, e para o omeprazol foram de 32 e 64 mg/L6.

Considerando-se que além de maior atividade antibacteriana direta, o esomeprazol é capaz de promover maior controle da secreção ácida em comparação com outros IBPs, a extrapolação para melhores resultados no esquema triplice convencional na erradicação da bactéria começou a ser utilizada e estudada7.

A terapia tripla com esomeprazol 20 mg, amoxicilina 1g e claritromicina 500 mg duas vezes ao dia, por 7 dias obteve taxas de erradicação por intenção de tratamento de 86-90% e por protocolo de 90-91% em pacientes com úlcera duodenal na Europa e Canadá8-10.

Gisbert em meta-análise publicada em 2004, comparou os resultados da utilização do esomeprazol 20 mg versus omeprazol 20 mg em esquemas de erradicação durante 7 dias de tratamento em associação com antibióticos (amoxicilina e claritromicina ou metronidazol). Um total de 648 pacientes foram tratados com esomeprazol e 644 com omeprazol na análise de intenção de tratamento. A média das taxas de erradicação do *H. pylori* com esomeprazol associado a antibióticos foi 85% (82-87%) vs. 82% (79-85%) quando o omeprazol foi utilizado11.

Mais recentemente, McNicholl em meta-análise de 2012, avaliou a utilização do esomeprazol versus outros IBPs de 1º geração (omeprazol, lansoprazol e pantoprazol) na terapia de erradicação do *H. pylori*. Doze estudos comparativos foram analisados e demonstraram maiores taxas de erradicação para esomeprazol quando comparado aos IBPs de 1º geração descritos acima. Além disso, como a eficácia do esomeprazol não é afetada pelos polimorfismos genéticos nas enzimas do Citocromo p450 - CYP 2C19- pacientes “metabolizadores rápidos” obviamente, também demonstraram maiores taxas de erradicação com o esomeprazol em comparação com omeprazol, lansoprazol e pantoprazol12.

Referências:

1. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. Esomeprazole. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com> (acesso em 05 de outubro de 2011).
2. Lind T et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 Jul 14 861-867
3. Lind T et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 Jul 14 861-867.
4. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2616-20.
5. Miehle S, Madisch A, Kirsch C, et al. 2005. Intra-gastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily – a randomized, two-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*, 21:963–7.
6. Gatta L, Perna F, Figura N, Ricci C, Holton J, D'Anna L, et al. Antimicrobial activity of esomeprazole versus omeprazole against *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Feb;51(2):439-42.
7. Chen YH, Wang WM, Wang H, Li HY. Comparison of esomeprazole-and omeprazole-based triple therapy regimens for duodenal ulcer with *Helicobacter pylori* infection. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005 Aug;25(8):1045-7.
8. Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance. Results of 3 US multicenter, double-blind trials. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3393–8.
9. Tulassay Z, Kryszewski A, Dit P, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001;13:1457–65.
10. van Zanten SV, Lauritsen K, Delchier JC, et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1605–11.

11. Gisbert JP, Pajares JM. Esomeprazole-based therapy in Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2004 Apr;36(4):253-9
12. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Sep;36(5):414-25.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacocinética:

A informação sobre a farmacocinética sistêmica apresentada abaixo se baseia em estudos nos quais cada medicamento foi administrado em monoterapia.

- **claritromicina:** é rapidamente absorvida após administração por via oral. A ingestão de alimentos, pouco antes da tomada da claritromicina, por via oral, pode atrasar ligeiramente o início da absorção dessa medicação. No entanto, não prejudica a biodisponibilidade nem suas concentrações no organismo, portanto, os comprimidos de claritromicina podem ser administrados sem preocupação com a alimentação. Em adultos normais em jejum, o pico da concentração sérica foi atingido em 2 h. Com a administração oral de uma dose de 500 mg de claritromicina, duas vezes ao dia, os níveis circulantes da droga microbiologicamente ativa foram alcançados em 2 a 3 dias e o pico da concentração sérica foi de 2 a 3 mcg/mL. Ensaios microbiológicos indicam a presença de um metabólito ativo (14-hidroxiclaritromicina). Quando se administra claritromicina em doses de 500 mg a cada 12 horas, a sua meia vida é de 4,5-4,8 horas e a do seu metabólito 14-OH é de 6,9-8,7 horas. Após uma dose de 500 mg a cada 12 horas, a excreção da droga não modificada é de aproximadamente 30%. A depuração renal da claritromicina é, entretanto, relativamente independente do tamanho da dose e aproxima-se do índice de filtração glomerular normal. O maior metabólito encontrado na urina é a 14-hidroxiclaritromicina, a qual responde por um acréscimo de 10% a 15%, para doses de 500 mg, administradas a cada 12 horas. As concentrações de estado de equilíbrio da claritromicina em indivíduos com prejuízo da função hepática não diferem das concentrações em indivíduos normais, entretanto as concentrações de 14-OH foram menores em indivíduos com insuficiência hepática. A farmacocinética da claritromicina foi também alterada em pacientes com função renal prejudicada (ver Precauções).

- **amoxicilina:** é estável na presença de ácido gástrico, sendo bem absorvida pelo trato gastrointestinal. A ingestão juntamente com alimentos não reduz sua absorção. A amoxicilina difunde-se rapidamente na grande maioria dos fluidos e tecidos orgânicos, exceto cérebro e líquido, a menos que as meninges estejam inflamadas. A meia-vida da amoxicilina é de 61,3 minutos. A sua maior parte é excretada de forma inalterada na urina e esta excreção pode se tornar mais lenta pela administração concomitante de probenecida. A amoxicilina apresenta baixo índice de ligação proteica no sangue sendo que aproximadamente 20% da amoxicilina se ligam às proteínas séricas, ao contrário do que ocorre com a penicilina e onde 60% se ligam às proteínas séricas. A administração oral de 500 mg de amoxicilina cápsulas resulta em picos de concentração sérica médios que variam de 5,5 a 7,5 mcg/mL em 1 a 2 horas após a administração. Observam-se níveis detectáveis após 8 horas da administração oral de amoxicilina e 60% desta dose é eliminada na urina dentro de 6 a 8 horas.

- **esomeprazol:**

Absorção e distribuição

O esomeprazol é instável em meio ácido, sendo administrado oralmente em comprimidos revestidos de revestimento entérico. O revestimento gastro-resistente garante que o esomeprazol esteja protegido até alcançar o intestino delgado, onde é absorvido.

A conversão in vivo para o isômero-R é insignificante. A absorção de esomeprazol é rápida, com níveis de pico plasmático ocorrendo aproximadamente em 1-2 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta é de 64% após uma dose única de 40 mg e aumenta para 89% após a administração de dose única diária repetida. Para esomeprazol 20 mg os valores correspondentes são 50% e 68% respectivamente. O volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio em indivíduos sadios é de aproximadamente 0,22 L/kg de peso corpóreo. O esomeprazol tem uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 97%.

A ingestão de alimentos retarda e diminui a absorção de esomeprazol, porém não influencia significativamente o efeito de esomeprazol sobre a acidez intragástrica.

Metabolismo e excreção

O esomeprazol é totalmente metabolizado pelo sistema citocromo P450 (CYP). A parte principal de seu metabolismo é dependente de CYP2C19 polimórfico, responsável pela formação de metabólitos hidróxi e desmetila de esomeprazol. A parte restante é dependente de uma outra isoforma específica, CYP3A4, responsável pela formação de sulfona esomeprazol, o metabólito principal no plasma.

Os parâmetros abaixo refletem principalmente a farmacocinética em indivíduos com uma enzima funcional CYP2C19, metabolizadores extensivos.

A depuração plasmática total é de cerca de 17 L/h após uma dose e cerca de 9 L/h após administração repetida. A meia-vida de eliminação plasmática é de cerca de 1,3 horas após doses repetidas uma vez ao dia. A área sob a curva (AUC) de concentração plasmática vs tempo, aumenta com a administração repetida de esomeprazol. Esse aumento é dose-dependente e resulta em uma relação dose/AUC não linear após administração repetida. Essa dependência tempo e dose é devido a uma redução do metabolismo de primeira passagem e depuração sistêmica provavelmente causada por uma inibição de enzima CYP2C19 pelo esomeprazol e/ou seu metabólito sulfona. O esomeprazol é totalmente eliminado do plasma entre as doses, sem tendência de acúmulo durante administração uma vez ao dia.

Os principais metabólitos de esomeprazol não tem efeito sobre a secreção ácida gástrica. Aproximadamente 80% de uma dose oral de esomeprazol é excretado como metabólito na urina e o restante pelas fezes. Menos que 1% do fármaco inalterado é encontrado na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A amoxicilina tri-hidratada + claritromicina + esomeprazol magnésico tri-hidratado é contra-indicada para pacientes com conhecida hipersensibilidade aos componentes da fórmula inclusive esomeprazol, claritromicina, amoxicilina ou qualquer antibiótico macrolídeo ou qualquer penicilina.

Não há contraindicação do uso da amoxicilina, assim como todas as penicilinas, para uso durante a gestação. A claritromicina e o esomeprazol só deverão ser utilizados durante a gestação se não houver outra opção disponível.

Uso na gravidez:

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

amoxicilina:

- Categoria B.

As penicilinas, assim como a amoxicilina, atravessam a placenta. Estudos adequados quanto a teratogenicidade em humanos ainda não foram realizados. Entretanto, várias penicilinas são amplamente utilizadas em mulheres grávidas e nenhum problema foi documentado.

claritromicina:

- Apresenta o risco gestacional Categoria C.

A segurança do uso de claritromicina durante a gravidez ainda não foi estabelecida. Estudos de teratogênese em animais, com doses 70 vezes superiores às terapêuticas para uso humano, mostraram aumento da incidência de anormalidades fetais.

esomeprazol:

- Uso durante a gravidez e lactação: Categoria de risco na gravidez: C.

Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. Deve-se tomar cuidado na prescrição para mulheres grávidas.

Não se sabe se o esomeprazol é excretado no leite humano. Não foram realizados estudos em lactantes. Portanto, esomeprazol não deve ser usado durante a amamentação.

Este medicamento é contra-indicado para uso em crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

claritromicina:

A claritromicina é excretada principalmente pelo fígado, devendo ser administrada com cautela a pacientes com função hepática alterada. Também deve-se ter cuidado em casos de insuficiência renal moderada e severa.

Deve-se considerar a possibilidade de resistência bacteriana cruzada entre a claritromicina e os outros macrolídeos, como a lincomicina e a clindamicina. A claritromicina é um potente inibidor do CYP3A4 e, portanto, as contraindicações e interações da claritromicina devem ser consideradas quando a terapia tripla é utilizada em pacientes tratados concomitantemente com outros fármacos metabolizadores via CYP3A4, como a cisaprida.

A repolarização cardíaca e intervalo QT prolongado, que confere risco no desenvolvimento de arritmia cardíaca e torsades de pointes, têm sido observados em pacientes em tratamento com macrolídeos incluindo claritromicina. Portanto, tal situação pode levar ao aumento da arritmia ventricular (incluindo torsades de pointes), assim, claritromicina deve ser utilizada com precaução nos seguintes pacientes:

- Pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca grave, distúrbios de condução ou bradicardia clinicamente relevante;

- Claritromicina não deve ser utilizada em pacientes com hipocalcemia ou hipomagnesemia;

- Pacientes que utilizam concomitantemente outro medicamento associado com tempo de prolongamento do intervalo QT;

- O uso concomitante de claritromicina com astemizol, cisaprida, pimozida e terfenadina é contraindicado;

- Claritromicina não deve ser utilizada em pacientes com prolongamento do intervalo de QT congênito ou documentado, ou história de arritmia ventricular (ver seção Contraindicações).

Estudos epidemiológicos que investigam o risco de eventos cardiovasculares com macrolídeos mostraram resultados variáveis. Alguns estudos observacionais identificaram a curto prazo um risco raro de arritmia, infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular associada a macrolídeos, incluindo claritromicina. A consideração desses achados deve ser equilibrada com os benefícios do tratamento quando prescrever claritromicina

Uso na gravidez: A segurança do uso de claritromicina durante a gravidez ainda não foi estabelecida. Estudos de teratogênese em animais, com doses 70 vezes superiores às terapêuticas para uso humano, mostraram aumento da incidência de anormalidades fetais.

amoxicilina:

Reações de hipersensibilidade (anafilactoides) sérias e ocasionalmente fatais têm sido relatadas em pacientes recebendo tratamento com derivados penicilânicos, como a amoxicilina.

Embora a anafilaxia seja mais frequente após tratamento parenteral, pode também ocorrer em pacientes recebendo tratamento oral. Estas reações são mais passíveis de ocorrer em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e/ou reações de hipersensibilidade a múltiplos alérgenos. Têm sido relatados casos de pacientes com história de hipersensibilidade à penicilina e que tiveram graves reações quando tratados com cefalosporinas. Antes de iniciar um tratamento com um derivado penicilânico, deve ser realizada uma criteriosa e minuciosa pesquisa do passado alérgico do paciente quanto a reações às penicilinas, cefalosporinas ou a outros alérgenos.

Reações anafilactoides graves requerem tratamento de emergência com epinefrina, oxigênio, esteroides intravenosos e assistência respiratória, inclusive intubação, se necessário.

Uso na gravidez: As penicilinas, assim como a amoxicilina, atravessam a placenta. Estudos adequados quanto à teratogenicidade em humanos ainda não foram realizados. Entretanto, várias penicilinas são amplamente utilizadas em mulheres grávidas e nenhum problema foi documentado.

Estudos com amoxicilina em ratos e camundongos fêmeas com doses até 10 vezes maiores que a dose recomendada para humanos não revelou nenhum efeito nocivo ao feto.

Uso na amamentação: A amoxicilina é excretada no leite materno. Embora nenhum problema significativo tenha sido documentado, o uso de amoxicilina em mulheres que estão amamentando pode levar a sensibilização, diarreia, candidíase e erupção cutânea ao bebê.

A exemplo do que ocorre com outras drogas potentes, o acompanhamento das funções renal, hepática e hematopoiética deve ser feito durante a terapia prolongada.

Um grande número de pacientes com mononucleose que recebem ampicilina desenvolve rash cutâneo. Assim, os antibióticos desta classe não devem ser administrados a pacientes com mononucleose.

A possibilidade de superinfecções por fungos ou bactérias deve ser considerada durante o tratamento. Se a superinfecção ocorrer (usualmente envolvendo *Enterobacter*, *Pseudomonas* ou *Candida*), a droga deve ser descontinuada e/ou a terapia apropriada instituída.

esomeprazol:

Quando prescrever esomeprazol para erradicação de *Helicobacter pylori*, devem-se considerar possíveis interações medicamentosas para todos os componentes da terapia tripla. Não é recomendada a administração concomitante de esomeprazol com fármacos como o atazanavir e o nelfinavir.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, e má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem receber este medicamento.

Os inibidores da bomba de prótons estão associados, em casos raros, com a ocorrência de Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LECS). Se ocorrerem lesões, especialmente nas áreas da pele expostas ao sol, e se acompanhadas de artralgia, o paciente deve procurar orientação médica prontamente e o profissional de saúde deve considerar interromper o uso do produto. A ocorrência de LECS após um tratamento prévio com um inibidor da bomba de prótons pode aumentar o risco de LECS com outros inibidores da bomba de prótons.

Deve-se considerar o risco de ocorrer hipersecreção gástrica de rebote em pacientes que interrompem um tratamento prolongado com inibidores da bomba de prótons. Uma redução gradual da dose do inibidor de bomba de prótons até a interrupção completa do tratamento pode ser considerada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: não se espera que esomeprazol afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação:

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Estão disponíveis dados clínicos limitados para o esomeprazol em gestantes. Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas. Deve-se tomar cuidado na prescrição para mulheres grávidas.

Não se sabe se o esomeprazol é excretado no leite humano. Não foram realizados estudos em lactantes. Portanto, esomeprazol não deve ser usado durante a amamentação.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Este medicamento contém LACTOSE.

USO EM IDOSOS

esomeprazol: não é necessário ajuste de dose para idosos.

claritromicina: A claritromicina pode ser utilizada em doentes idosos, com função renal normal, nas doses habitualmente recomendadas para o adulto.

A dosagem deve ser ajustada em pacientes idosos com comprometimento renal severo.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

claritromicina: a biodisponibilidade da claritromicina não se altera quando ingerida com alimentos.

Resultados de estudos clínicos revelaram que existe um aumento ligeiro, mas estatisticamente significativo ($p < 0,05$), nos níveis circulantes de teofilina ou de carbamazepina, quando alguma destas drogas é administrada concomitantemente com a claritromicina. Como ocorre com outros macrolídeos, o uso de claritromicina pode elevar os níveis séricos de medicações concomitantes, metabolizadas pelo sistema do citocromo P450 (por ex.: warfarina, alcaloides do ergot, triazolam, midazolam, ciclosporina). Elevação nas concentrações séricas de digoxina foram relatadas em pacientes que receberam concomitantemente claritromicina e digoxina. A monitorização dos níveis séricos da digoxina deve ser considerada. Foi descrito que os macrolídeos podem alterar o metabolismo da cisaprida, primozida, terfenadina e do astemizol, resultando em aumento dos níveis séricos destes, o que ocasionalmente pode estar associado com arritmias cardíacas e, portanto, o uso simultâneo deve ser evitado. A administração simultânea de claritromicina e zidovudina a pacientes adultos pode resultar em decréscimo do estado de equilíbrio (steady-state) das concentrações de zidovudina. Como aparentemente a claritromicina interfere com a absorção da zidovudina, quando estas medicações são administradas simultaneamente, esta interação poderá ser evitada intercalando-se as doses de ambas as medicações com no mínimo 4 horas de diferença.

amoxicilina: a probenecida inibe a excreção renal da amoxicilina. O uso concomitante de probenecida e amoxicilina pode resultar em um aumento do nível de amoxicilina no sangue.

A amoxicilina não deve ser administrada junto com antibacterianos bacteriostáticos (tetraciclina, eritromicina, sulfonamidas, cloranfenicol), já que pode ocorrer um efeito antagônico.

Amicacina, gentamicina, canamicina, tobramicina, ácido clavulânico e sulbactam quando administrados simultaneamente com amoxicilina pode ocorrer ação bactericida sinérgica.

Aminoglicosídeos e penicilinas são física e/ou quimicamente incompatíveis e podem inativar um ao outro mutuamente "in vitro". Penicilinas podem inativar aminoglicosídeos nas amostras de soros "in vitro" dos pacientes recebendo ambas as drogas, as quais podem produzir erroneamente uma diminuição nos resultados dos ensaios séricos de aminoglicosídeos nas amostras de soro.

A administração de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de ocorrência de reações alérgicas da pele.

A absorção da digoxina, quando usada simultaneamente, pode ser aumentada durante o tratamento com amoxicilina.

A exemplo do que ocorre com outros antibióticos de amplo espectro, a amoxicilina pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais. Nestes casos recomenda-se o uso de métodos contraceptivos alternativos ou adicionais.

esomeprazol: Como ocorre com outros inibidores da bomba de prótons, a acidez intragástrica reduzida durante o tratamento com esomeprazol pode elevar ou reduzir a absorção das substâncias se o mecanismo da absorção for influenciado pelos níveis da acidez gástrica. Em comum com o uso de outros inibidores da secreção ácida ou antiácidos, a absorção de cetoconazol e itraconazol pode diminuir durante o tratamento com esomeprazol.

O esomeprazol inibe sua principal enzima de metabolismo, CYP2C19. A administração concomitante de 30mg de esomeprazol resultou em uma redução de 45% da depuração de diazepam, um substrato do CYP2C19. É improvável que essa interação tenha relevância clínica. A administração concomitante de 40 mg de esomeprazol resultou em um aumento de 13% dos níveis plasmáticos de fenitoína em pacientes epiléticos; o ajuste de dose não foi necessário nesse estudo. A administração concomitante de 40mg de esomeprazol a pacientes tratados com varfarina mostrou que, apesar de uma discreta elevação na concentração plasmática do isômero menos potente da varfarina, o isômero-R, os tempos de coagulação estavam dentro da faixa aceitável. Contudo, no uso pós-comercialização tem sido relatados casos clinicamente significativos de elevação do INR durante o tratamento concomitante com a varfarina. É recomendado monitoramento cuidadoso quando o tratamento com a varfarina ou outros derivados cumarínicos é iniciado ou finalizado.

Em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de 40mg de esomeprazol resultou em um aumento de 32% na AUC de concentração plasmática vs. tempo e um prolongamento de 31% da meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$), mas nenhuma elevação significativa nos níveis do pico plasmático de cisaprida. O discreto prolongamento do intervalo Q_{tc} observado após a administração isolada de cisaprida, não se intensificou quando a cisaprida foi administrada em associação com esomeprazol.

Foi relatada a interação de omeprazol com alguns fármacos antirretrovirais. Não são conhecidos a importância clínica e os mecanismos dessas interações relatadas. O aumento do pH gástrico durante o tratamento com omeprazol pode alterar a absorção do fármaco antirretroviral. Outros possíveis mecanismos de interação são via CYP2C19. Para alguns fármacos antirretrovirais, como atazanavir e nelfinavir, níveis séricos reduzidos foram relatados quando administrados juntamente com omeprazol e administração concomitante não é recomendada. Para outros fármacos antirretrovirais, como saquinavir, níveis séricos elevados foram relatados. Existem também alguns fármacos antirretrovirais para os quais níveis séricos inalterados foram relatados quando administrados como omeprazol. Devido aos efeitos farmacodinâmicos similares e às propriedades farmacocinéticas de omeprazol e esomeprazol, não é recomendada administração concomitante com esomeprazol e fármacos antirretrovirais, como atazanavir e nelfinavir.

Estudos que avaliaram a administração concomitante de esomeprazol e naproxeno (AINH não seletivo) ou rofecoxibe (AINH COX-2 seletivo) não identificaram interação clinicamente relevante.

Foi demonstrado que o esomeprazol não apresenta efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de amoxicilina ou quinidina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Todo medicamento deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Aspecto físico

amoxicilina 500 mg: cápsula de gelatina dura, de cor vermelha na cabeça e azul no corpo, contendo granulado branco.

claritromicina 500 mg: comprimido revestido na cor amarela, oblongo e monossectado.

esomeprazol magnésico 20mg: comprimido revestido na cor rosa, circular, biconvexo e liso.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A amoxicilina tri-hidratada + claritromicina + esomeprazol magnésico tri-hidratado deve ser administrada por via oral, com líquido e conforme orientação médica.

Tratamento tríplice (por uma ou duas semanas):

Pela manhã: Tomar 2 cápsulas de amoxicilina tri-hidratada, 1 comprimido revestido de claritromicina e 1 comprimido revestido de liberação retardada de esomeprazol magnésico tri-hidratado de uma só vez em jejum. Engolir um a um, no mesmo horário.

À noite: Tomar 2 cápsulas de amoxicilina tri-hidratada, 1 comprimido revestido de claritromicina e 1 comprimido revestido de liberação retardada de esomeprazol magnésico tri-hidratado de uma só vez antes do jantar. Engolir um a um, no mesmo horário, da mesma forma que tomado pela manhã.

Após o tratamento tríplice, tomar 1 comprimido revestido de liberação retardada de esomeprazol magnésico tri-hidratado em jejum, uma vez ao dia por 14 ou 28 dias, conforme critério médico (vide tabela abaixo):

Tabela 1: Tratamento com esquema tríplice por 1 semana e continuação do uso de esomeprazol por mais 14 ou 28 dias.

Tabela Posológica				
	Dias de Tratamento	amoxicilina 500mg	claritromicina 500 mg	esomeprazol 20mg
Tratamento para <i>Helicobacter pylori</i>	1° – 7° dia (tratamento tríplice)	2 cápsulas antes do café da manhã e antes do jantar. ⁽¹⁾	1 comp. rev. antes do café da manhã e antes do jantar. ⁽¹⁾	1 comp. rev. antes do café da manhã e antes do jantar. ⁽¹⁾
	8° - 21° dia (tratamento com esomeprazol magnésico tri-hidratado)	-	-	1 comp. rev. antes do café da manhã. ⁽²⁾
	8° - 35° dia (tratamento com esomeprazol magnésico tri-hidratado)	-	-	1 comp. rev. antes do café da manhã. ⁽³⁾

⁽¹⁾ Todos juntos em jejum durante 7 dias.

⁽²⁾ Tratamento com esomeprazol por mais 14 dias.

⁽³⁾ Tratamento com esomeprazol por mais 28 dias.

Tabela 2: Tratamento com esquema tríplice por 2 semanas e continuação do uso de esomeprazol por mais 14 ou 28 dias.

Tabela Posológica				
	Dias de Tratamento	amoxicilina 500mg	claritromicina 500 mg	esomeprazol 20mg
Tratamento para <i>Helicobacter pylori</i>	1° – 14° dia (tratamento tríplice)	2 cápsulas antes do café da manhã e antes do jantar. ⁽¹⁾	1 comp. rev. antes do café da manhã e antes do jantar. ⁽¹⁾	1 comp. rev. antes do café da manhã e antes do jantar. ⁽¹⁾
	15° - 28° dia (tratamento com esomeprazol magnésico tri-	-	-	1 comp. rev. antes do café da manhã. ⁽²⁾

	hidratado)			
	15° - 42° dia (tratamento com esomeprazol magnésico tri- hidratado)	-	-	1 comp. rev. antes do café da manhã ⁽³⁾

⁽¹⁾ Todos juntos em jejum durante 14 dias.

⁽²⁾ Tratamento com esomeprazol por mais 14 dias.

⁽³⁾ Tratamento com esomeprazol por mais 28 dias.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A terapia de erradicação do *H. pylori* é geralmente bem tolerada. Eventos adversos relatados durante os estudos clínicos foram os esperados de acordo com seus componentes. Os eventos adversos mais comuns relatados foram diarreia e náusea.

Os seguintes eventos adversos são esperados para os componentes de A amoxicilina tri-hidratada + claritromicina + esomeprazol magnésico tri-hidratado isoladamente:

claritromicina:

Reações comuns (>1/100 e <1/10):

Distúrbios psiquiátricos: insônia.

Distúrbios de sistema nervoso: disgeusia, cefaleia e paladar alterado.

Distúrbios gastrointestinais: diarreia, vômito, dispepsia, náusea e dor abdominal.

Distúrbios hepatobiliares: teste de função hepática anormal.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: rash e hiperidrose.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):

Infecções e infestações: candidíase, e infecção vaginal.

Sistema sanguíneo e linfático: leucopenia.

Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade.

Distúrbios nutricionais e do metabolismo: anorexia e diminuição de apetite.

Distúrbios psiquiátricos: ansiedade.

Distúrbios de sistema nervoso: tontura, sonolência e tremor.

Distúrbios do ouvido e labirinto: vertigem, deficiência auditiva e tinido.

Distúrbios cardíacos: eletrocardiograma QT prolongado e palpitações.

Distúrbios gastrointestinais: gastrite, estomatite, glossite, constipação, boca seca, eructação e flatulência.

Distúrbios hepatobiliares: alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase aumentadas.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: prurido e urticária.

Distúrbios gerais: astenia.

Reações de frequência desconhecida:

Infecções e infestações: colite pseudomembranosa, erisipela.

Sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose e trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, angioedema.

Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, estado de confusão, despersonalização, depressão, desorientação, alucinações, sonhos anormais e mania.

Distúrbios de sistema nervoso: convulsão, ageusia, parosmia, anosmia e parestesia.

Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez.

Distúrbios cardíacos: torsades de pointes, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e potencial aumento do risco de óbito em pacientes com condições cardíacas prévias.

Distúrbios vasculares: hemorragia.

Distúrbios gastrointestinais: pancreatite aguda, descoloração da língua e dos dentes.

Distúrbios hepatobiliares: disfunção hepática e icterícia hepatocelular.

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, rash com eosinofilia e

sintomas sistêmicos (Síndrome DRESS), acne.

Distúrbios músculoesqueléticos e de tecidos conectivos: miopatia.

Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal e nefrite intersticial.

Investigacionais: INR aumentada, tempo de protrombina aumentado e cor de urina anormal.

É esperado que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam iguais nos adultos.

amoxicilina:

Reações comuns (>1/100 e <1/10): diarreia e náusea, rash cutâneo.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): vômito, urticária e prurido.

Reações muito raras (<1/10.000):

- leucopenia reversível (inclusive neutropenia grave ou agranulocitose), trombocitopenia reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- como com outros antibióticos, reações alérgicas graves, inclusive edema angioneurótico, anafilaxia, doença do soro e vasculite por hipersensibilidade. Em caso de reação de hipersensibilidade, deve-se descontinuar o tratamento;
- hipercinesia, vertigem e convulsões (podem ocorrer convulsões em pacientes com função renal prejudicada ou que usam altas dosagens);
- candidíase mucocutânea;
- colite associada a antibióticos (inclusive colite pseudomembranosa e colite hemorrágica), língua pilosa negra; há relatos de descoloração superficial dos dentes em crianças, mas uma boa higiene oral ajuda a prevenir essa reação, que pode ser facilmente removida pela escovação (somente Amoxil® (amoxicilina) em suspensão oral);
- hepatite e icterícia colestásica; aumento moderado de AST ou ALT (o significado desse aumento ainda não está claro);
- reações cutâneas com eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa e exantema pustuloso generalizado agudo;
- nefrite intersticial e cristalúria

claritromicina: a maioria dos efeitos colaterais observados em triagem clínica foram brandos e de natureza transitória. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram algumas perturbações gastrintestinais, como náusea, dispepsia (indigestão ou indisposição estomacal), dor abdominal, vômito e diarreia. Outras reações adversas foram cefaleia, paladar alterado e elevação transitória de enzimas hepáticas. Como ocorre com outros macrolídeos, disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas, hepatite colestática e/ou hepatocelular, com ou sem icterícia, tem sido frequentemente relatada com claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser severa, sendo usualmente reversível. Em situações muito raras, insuficiência hepática com óbito foi relatada e geralmente estava associada com doenças subjacentes severas e/ou medicações concomitantes. Glossite, estomatite e monilíase oral foram relatadas na terapêutica com claritromicina. Reações alérgicas, desde urticária e erupções cutâneas leves, até anafilaxia e síndrome de Stevens-Johnson, foram relatadas. Houve relatos de efeitos transitórios sobre o sistema nervoso central, variando de tontura, ansiedade, insônia e pesadelos a confusão, alucinação e psicose; não foi estabelecida uma relação de causa/efeito.

Colite pseudomembranosa foi descrita para quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo sua severidade variar de leve a risco de vida.

É de incidência rara a trombocitopenia.

amoxicilina: como ocorre com outras drogas da mesma classe, espera-se que as reações desagradáveis estejam essencialmente limitadas a fenômenos de hipersensibilidade, tais como: rash eritematoso e urticária, que podem ser controlados com anti-histamínicos e, se necessário, corticosteroides sistêmicos. Estes fenômenos são mais prováveis de ocorrer em indivíduos que já tenham demonstrado hipersensibilidade às penicilinas e naqueles que tenham histórico de alergia, asma, febre do feno ou urticária. Sempre que tais reações ocorrerem, a amoxicilina deve ser descontinuada, a não ser que o médico seja contrário à interrupção do tratamento.

Outros fenômenos relacionados ao uso de penicilinas, assim como de amoxicilina, são:

- Gastrintestinais: náusea, vômito e diarreia;
- Hepáticos: foi relatado aumento moderado no SGOT, mas a significância deste achado é desconhecida;

- Sistemas sanguíneo e linfático: anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica, eosinofilia, leucopenia e agranulocitose foram relatadas durante a terapia com penicilina. Estas reações são geralmente reversíveis com a descontinuação da terapia e são consideradas como fenômenos de hipersensibilidade;
- Sistema Nervoso Central: hiperatividade reversível, agitação, ansiedade, insônia, confusão mental, mudanças no comportamento e/ou vertigem foram raramente relatadas.

esomeprazol: As definições de frequência são utilizadas são: comum ($\geq 1/100$), incomum ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$), muito rara ($< 1/10000$) e desconhecida.

As seguintes reações adversas ao fármaco foram identificadas ou suspeitas no programa dos estudos clínicos para esomeprazol e/ou no uso pós-comercialização. Nenhuma foi considerada dose-relacionada.

Desordens do sangue e sistema linfático

Rara: leucopenia e trombocitopenia.

Muito rara: agranulocitose e pancitopenia.

Desordens do sistema imune

Rara: reações de hipersensibilidade, como por exemplo, angioedema, reação/choque anafilático.

Desordens do metabolismo e nutrição

Incomum: edema periférico.

Rara: hiponatremia.

Desordens psiquiátricas

Incomum: insônia.

Rara: agitação, confusão e depressão.

Muito rara: agressividade e alucinação.

Desordens do Sistema Nervoso

Comum: cefaleia.

Incomum: tontura, parestesia e sonolência.

Rara: distúrbios do paladar.

Desordens visuais

Rara: visão turva.

Desordens do labirinto e audição

Incomum: vertigem.

Desordens respiratórias, torácica e do mediastino

Rara: broncoespasmo.

Desordens gastrointestinais

Comum: dor abdominal, diarreia, flatulência, náuseas/vômitos e constipação.

Incomum: boca seca.

Rara: estomatite e candidíase gastrointestinal.

Desconhecida: hipersecreção ácida de rebote.

Desordens hepatobiliares

Incomum: aumento das enzimas hepáticas.

Rara: hepatite com ou sem icterícia.

Muito rara: insuficiência hepática e encefalopatia hepática.

Desordens da pele e tecido subcutâneo

Incomum: dermatite, prurido, urticária e rash.

Rara: alopecia, fotossensibilidade, lúpus eritematoso cutâneo subagudo.

Muito rara: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Desordens músculo esquelético, do tecido conectivo e ossos.

Rara: artralgia e mialgia.

Muito rara: fraqueza muscular.

Desordens renais e urinárias

Muito rara: nefrite intersticial

Desordens do sistema reprodutivo e mamas

Muito rara: ginecomastia.

Desordens gerais e do local de aplicação

Rara: mal-estar, hiperidrose e febre.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed , disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

claritromicina: alguns relatos indicam que a ingestão de grandes quantidades de claritromicina pode produzir sintomas gastrintestinais. Essa situação clínica deve ser tratada com a imediata eliminação do produto não absorvido e com medidas de suporte. A conduta preferível para a eliminação é a lavagem gástrica, o mais precocemente possível. Não há evidências de que a claritromicina possa ser eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal.

amoxicilina: a amoxicilina, como os demais antibióticos penicilânicos, tem potencial para efeitos adversos fundamentalmente relacionados às reações de hipersensibilidade, as quais independem de dose. Reações tóxicas, dependentes de doses elevadas, são praticamente desprezíveis. No entanto, a ocorrência de distúrbios gastrintestinais, principalmente diarreia, merece consideração.

A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise, com níveis de depuração da ordem de 35%; porém não é removida por diálise peritoneal.

Pacientes com disfunção renal são mais susceptíveis a alcançar níveis sanguíneos tóxicos.

esomeprazol: os sintomas descritos com relação à superdosagem deliberada de esomeprazol (experiência limitada de doses com mais de 240 mg/dia) são transitórios. Doses únicas de 80mg de esomeprazol não apresentaram intercorrências. Não se conhece antídoto específico. O esomeprazol liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas e, portanto, não é dializável.

Em casos de superdosagem, o tratamento deve ser sintomático e medidas de suporte gerais devem ser utilizadas.

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

III. DIZERES LEGAIS

MS: 1.0235.1368

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº. 22.234

Registrado por: EMS S/A.

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay – Hortolândia/SP

CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por:

amoxicilina tri-hidratada:

MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Jaguariúna/SP

claritromicina:

EMS S/A.

Hortolândia/SP

Ou

NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Manaus/AM

esomeprazol magnésico tri-hidratado:

EMS S/A.

Hortolândia/SP

Embalado por:

MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
Jaguariúna/SP



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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 25/05/2021.

Bula-prof-045869-EMS

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
NA	NA	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula– RDC 60/12	12/02/2021	0577312/21-1	10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO - CLONE	17/05/2021	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/ VPS	Embalagem com 7 cartelas contendo cada (2 comprimidos revestidos de liberação retardada de esomeprazol magnésico tri-hidratado 20mg, 2 comprimidos revestidos de claritromicina 500mg, 4 cápsulas de amoxicilina 500mg) + 4 blísteres contendo cada 7 comprimidos revestidos de liberação retardada de esomeprazol magnésico tri-hidratado 20mg.