lansoprazol
claritromicina
amoxicilina tri-hidratada

Cápsulas de lansoprazol 30mg + comprimidos revestidos de claritromicina 500mg + cápsulas de amoxicilina 500mg

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

lansoprazol
claritromicina
amoxicilina tri-hidratada

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Blíster contendo 2 cápsulas de lansoprazol 30mg, 2 comprimidos revestidos de claritromicina 500mg e 4 cápsulas de amoxicilina 500mg. Embalagens contendo 7, 10 e 14 blísteres.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa dura com microgrânulos de liberação retardada de lansoprazol contém:
lansoprazol pellets (equivalente a 30mg de lansoprazol).....365,85mg
Excipiente q.s.p.....1 cápsula
Excipientes: manitol, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, fosfato de sódio dibásico, sacarose, hipromelose, ftalato de hipromelose, álcool etílico, dióxido de titânio, acetona e álcool isopropílico.
Cada comprimido revestido de claritromicina contém:
claritromicina.....500mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, água de osmose reversa, hipromelose/macrogol, etilcelulose, dióxido de titânio e álcool etílico.
Cada cápsula de amoxicilina contém:
amoxicilina tri-hidratada (equivalente a 500mg de amoxicilina).....573,94mg
Excipiente q.s.p.....1 cápsula
Excipientes: estearato de magnésio e croscarmelose sódica.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento dos pacientes com infecção por *Helicobacter pylori* e úlcera péptica. Está demonstrado que a grande maioria dos pacientes com úlcera péptica está infectada por esse patógeno e que sua eliminação reduz o índice de

recorrência destas úlceras, diminuindo assim a necessidade de terapêutica antissecretora de manutenção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Úlcera duodenal associada com infecção por *H. pylori*

Terapia de claritromicina + lansoprazol e amoxicilina

Erradicação de *H. pylori* para reduzir o risco de recorrência de úlcera duodenal

Dois estudos clínicos dos EUA randomizados, duplo-cegos em pacientes com doença de *H. pylori* e úlcera duodenal (definida como uma úlcera ativa ou histórico de úlcera ativa em um ano) avaliaram a eficácia de claritromicina em combinação com lansoprazol e amoxicilina como terapia tripla de 14 dias para erradicação de *H. pylori*. Com base nos resultados desses estudos, a segurança e a eficácia do seguinte regime de erradicação foram estabelecidas:

Terapia tripla: claritromicina 500mg duas vezes ao dia + lansoprazol a 30mg duas vezes ao dia+ amoxicilina a 1mg duas vezes ao dia.

O tratamento foi de 14 dias. A erradicação de *H. pylori* foi definida por dois testes negativos (cultura e histologia) em 4 a 6 semanas após o fim do tratamento.

A combinação de claritromicina mais lansoprazol e amoxicilina como terapia tripla foi eficaz na erradicação de *H. pylori*. A erradicação de *H. pylori* demonstrou reduzir o risco de recorrência de úlcera duodenal.

Um estudo clínico randomizado, duplo cego, foi realizado nos EUA em pacientes com *H. pylori* e doença de úlcera duodenal (definida como úlcera ativa ou histórico de úlcera dentro de um ano) comparou a eficácia de claritromicina em combinação com lansoprazol e amoxicilina como terapia tripla por 10 e 14 dias. Esse estudo estabeleceu que a terapia tripla de 10 dias foi equivalente à terapia tripla de 14 dias na erradicação de *H. pylori*.

Taxas de erradicação de *H. pylori* – Terapia tripla (claritromicina/lansoprazol/amoxicilina) Porcentagem de pacientes curados [Intervalo de confiança de 95%] (número de pacientes)

Estudo	Duração	Terapia Tripla Análise Avaliável[*]	Terapia Tripla Análise por intenção de tratamento[#]
M93-131	14 dias	92[†] [80,0-97,7] (n = 48)	86[†] [73,3-93,5] (n = 55)
M95-392	14 dias	86[‡] [75,7-93,6] (n = 66)	83[‡] [72,0-90,8] (n = 70)
M95-399	14 dias	85 [77,0-91,0] (n = 113)	82 [73,9-88,1] (n = 126)
	10 dias	84 [76,0-89,8] (n = 123)	81 [73,9-87,6] (n = 135)

[*] Com base em pacientes avaliáveis com úlcera duodenal confirmada (ativa ou dentro de um ano) e infecção por *H. pylori* na visita basal definida com pelo menos dois de três testes endoscópicos positivos de CLOtest® (Delta West LTD., Bentley, Austrália), histologia, e/ou cultura. Os pacientes eram incluídos na análise se concluíssem o estudo. Além disso, se os pacientes saíssem do estudo devido a um evento adverso relacionado ao medicamento em estudo, eles eram incluídos na análise como falhas de terapia avaliáveis.

[#] Os pacientes eram incluídos na análise se tivessem infecção de *H. pylori* documentada na visita basal como definido acima e tivessem úlcera duodenal confirmada (ativa ou dentro de um ano). Todas as desistências foram incluídas como falha da terapia.
[†] ($p < 0,05$) *versus* terapia dupla de claritromicina/lansoprazol e lansoprazol/amoxicilina.
[‡] ($p < 0,05$) *versus* terapia dupla de claritromicina/amoxicilina.
O intervalo de confiança de 95% para a diferença nas taxas de erradicação, 10 dias menos 14 dias, é (- 10,5; 8,1) na análise avaliável e (-9,7; 9,1) na análise por intenção de tratamento.

O 3º Consenso de Maastrich (1), o Consenso Latinoamericano (2) e o Consenso Brasileiro (3) recomendam terapia antibiótica combinada nas patologias gastroduodenais associadas a infecção pelo *H. pylori*; recomendam também a combinação de fármacos com inibidor de bomba de prótons mais dois antibióticos, para atingir uma erradicação em torno de 90%.
Em um estudo retrospectivo, aberto e realizado na Faculdade de Medicina do ABC, foram incluídos 130 pacientes portadores de doença ulcerosa péptica (endoscopia digestiva alta) e com infecção por *Helicobacter pylori* diagnosticada pelos testes da urease, respiratório e histológico; todos sem tratamento prévio. Os pacientes foram tratados com lansoprazol (30mg), amoxicilina (1.000mg) e claritromicina (500mg) duas vezes ao dia por sete dias. Os índices de erradicação foram avaliados noventa dias após o tratamento. Noventa e quatro (94) pacientes completaram o estudo, sendo a média de idade 52,23 anos, 51,54% mulheres, 84,31% brancos, 37,69% tabagistas, 20,77% usuários de anti-inflamatórios não hormonais e 8,46% de etilistas. A endoscopia digestiva alta revelou: 78,46% de úlcera duodenal (UD) e 21,53% de úlcera gástrica (UG) (4UD: 1UG). O índice de erradicação por protocolo foi de 85,11% e por intenção de tratamento foi de 97%. Foram observados poucos efeitos colaterais. A terapia tríplice com lansoprazol, amoxicilina e claritromicina mostrou-se bem tolerada, com alto índice de erradicação, sendo uma boa alternativa para países em desenvolvimento (4).
No Brasil, foi realizado um estudo específico por Magalhães e colaboradores com este medicamento, demonstrando sua eficácia (índices de erradicação de 90-95%) e segurança em uma população de risco com o *H. pylori* positivo (5).

Referências bibliográficas:

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772-81.
2. Coelho LG, León-Barúa R, Quigley EM. Latin-American Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). *Am J Gastroent.* 2000; 95(10):2688-91.
3. Coelho LG, Zaterka S; Federação Brasileira de Gastroenterologia e Núcleo Brasileiro para o Estudo do Helicobacter. Second Brazilian Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. *Arq Gastroenterol*. 2005 Apr-Jun;42(2):128-32.
4. Patrick Bellelis; Eliana Sueco Tibana Samano; Ricardo Cruz Nunes; Lia de Melo Ribeiro; Ethel Zimberg Chehter; Wilson Roberto Catapani. Eficácia do esquema tríplice na erradicação da Helicobacter pylori em região urbana desenvolvida de São Paulo. Sao Paulo Medical Journal Print version ISSN 1516-3180 Sao Paulo Med. J. vol.122 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2004

5. Magalhaes AFN, Carvalhaes A, Natan-Eisig J, et al. CagA status and *Helicobacter pylori* eradication among dispeptic patients. Gastroenterol Hepatol 2005; 28(8):441-4.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - 9th edition. Approved Standard. CLSI Document M07-A9, CLSI. 950 West Valley Rd, Suite 2500, Wayne, PA 19087, 2012.
7. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 23rd Informational Supplement, CLSI Document M100-S23, 2013.
8. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 11th edition. Approved Standard CLSI Document M02-A11, 2012.
9. CLSI. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Diffusion Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria - 2nd edition. CLSI document M45-A2, 2010.
10. Chaisson RE, et al. Clarithromycin and Ethambutol with or without Clofazimine for the Treatment of Bacteremic Mycobacterium avium Complex Disease in Patients with HIV Infection. AIDS. 1997;11:311-317.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

-lansoprazol

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

Mecanismos de ação

O lansoprazol é um benzimidazol substituído, uma categoria de substâncias antissecretoras que não apresentam propriedades anticolinérgicas ou antagonistas de receptores H_2 da histamina, mas que suprimem a secreção gástrica por inibição específica do sistema da enzima (H^+, K^+) ATPase, na superfície secretora das células parietais gástricas. O lansoprazol é primeiramente transferido para a região secretora de ácido das células parietais da mucosa gástrica e transformada na forma ativa através da reação de conversão por ácido. Este produto de reação combina com os grupos-SH do (H^+, K^+) ATPase que é localizado na região secretora de ácido e desempenha uma função na bomba de próton, suprimindo a atividade enzimática com objetivo de inibir a secreção de ácido. Como esse sistema enzimático é conhecido como a bomba ácida (de prótons), do interior das células parietais, lansoprazol é caracterizado como inibidor da bomba de ácido, ou bomba de prótons, do estômago, bloqueando o passo final da secreção ácida. Esse efeito é dose-dependente e leva à inibição da secreção ácida gástrica, tanto basal quanto estimulada, independentemente do estímulo. A inibição da secreção ácida gástrica persiste por até 36 horas após uma dose única. Assim, a meia-vida de eliminação plasmática de lansoprazol não reflete a duração da sua supressão da secreção ácida gástrica. As cápsulas contêm grânulos com cobertura entérica (lansoprazol é instável em meio ácido), de forma que a liberação e a absorção do fármaco iniciam-se somente no duodeno.

-Atividade inibitória da secreção ácido-gástrica

1. Para secreção ácido-gástrica estimulada pela pentagastrina:

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

2. Para secreção ácido-gástrica estimulada pela insulina:

Através da administração oral de 30mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 dias consecutivos em adultos saudáveis, foi observada uma inibição importante na secreção ácido-gástrica.
3. Para secreção ácido-gástrica noturna:
Através da administração oral de 30mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 dias consecutivos em adultos saudáveis, foi observada uma inibição importante na secreção ácido-gástrica.
4. Para secreção ácido-gástrica de 24 horas:
Através da administração oral de 30mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 dias consecutivos em adultos saudáveis, foi observada uma inibição importante na secreção ácido-gástrica durante o dia em um teste de amostragem de suco gástrico de 24 horas.
5. Monitoramento do pH gástrico por 24 horas:
Através da administração oral de 30mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 dias consecutivos em adultos saudáveis ou em pacientes com úlcera duodenal em período de cicatrização, foi observada uma inibição importante na secreção ácido-gástrica durante o dia.
6. Monitoramento do pH esofágico inferior por 24 horas:
Através da administração oral de 30mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 a 9 dias consecutivos em pacientes com esofagite de refluxo, foi observada uma inibição importante do refluxo gastroesofágico.

-claritromicina
A claritromicina é um antibiótico semissintético do grupo dos macrolídeos. Exerce sua função antibacteriana através da sua ligação às subunidades ribossômicas 50S dos agentes patogênicos sensíveis, suprimindo-lhes a síntese proteica.
A claritromicina tem elevada atividade contra uma grande variedade de organismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios.
Esta é indicada, em associação com inibidores da secreção ácida, para a eliminação do *H. pylori*, resultando em diminuição da recidiva de úlceras pépticas (gástricas ou duodenais). Está demonstrado que 90 a 100% dos pacientes com úlcera péptica estão infectados por esse patógeno e que sua eliminação reduz o índice de recorrência destas úlceras, diminuindo assim a necessidade de terapêutica antissecretora de manutenção.

-amoxicilina
A amoxicilina é quimicamente conhecida como D-(-)-alfa-amino-p.-hidroxibenzil penicilina, uma aminopenicilina semissintética do grupo betalactâmico de antibióticos. Tem amplo espectro de atividade antibacteriana contra muitos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, agindo através da inibição da biossíntese do mucopeptídeo da parede celular.
A amoxicilina age rapidamente como bactericida e possui o perfil de segurança de uma penicilina. A amoxicilina é susceptível a degradação por betalactamases e, portanto, o espectro de atividade deste medicamento não abrange os microrganismos que produzem essas enzimas.
Recentemente comprovou-se que a amoxicilina é altamente ativa contra o *H. pylori*, apresentando uma potente ação bactericida com raros casos de resistência bacteriana.

Efeito adjuntivo na erradicação do *Helicobacter pylori*

Através do uso concomitante com lansoprazol, foi observado um aumento na concentração tecidual do estômago tanto da amoxicilina quanto da claritromicina após administração oral (ratos).
A função do lansoprazol nesta terapia tripla incluindo a amoxicilina e a claritromicina é aumentar o pH intragástrico levando a uma melhora da atividade antibacteriana da amoxicilina e da claritromicina.

Propriedades Farmacocinéticas
-lansoprazol
Absorção
A absorção do lansoprazol é rápida, com C_{max} média ocorrendo aproximadamente 1,7 horas após a dose oral e a biodisponibilidade absoluta é de mais de 80%. Em indivíduos saudáveis, a meia-vida plasmática média (± DP) foi de 1,5 (± 1,0) horas. A C_{max} e a AUC são reduzidas em aproximadamente 50% a 70% caso o lansoprazol seja administrado 30 minutos após a refeição quando comparado com a condição de jejum. A refeição não exerce efeito significativo caso o lansoprazol seja administrado antes das refeições.

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

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

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

Populações Especiais
Uso em idosos:
A depuração de lansoprazol é reduzida em pacientes idosos, com meia-vida de eliminação aumentada em aproximadamente 50% a 100%. Uma vez que a meia-vida média em idosos permanece entre 1,9 e 2,9 horas, a administração repetida de doses diárias não resultam em

acúmulo de lansoprazol. Os níveis de pico plasmático não são aumentados em idosos. Não é necessário qualquer ajuste na dose nesta população de pacientes.

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

Pacientes com Insuficiência Renal
Em pacientes com insuficiência renal severa, a ligação às proteínas plasmáticas é reduzida em 1,0% a 1,5% após administração de 60mg de lansoprazol. Os pacientes com insuficiência renal apresentaram meia-vida de eliminação reduzida e redução na AUC total (livre ou ligada). Entretanto, a AUC para o lansoprazol livre no plasma não estava relacionada com o grau de insuficiência renal; e a C_{max} e a T_{max} (tempo para atingir a concentração máxima) não foram diferentes do que a C_{max} e T_{max} dos pacientes com função renal normal. Não é necessário qualquer ajuste na dose de lansoprazol em pacientes com disfunção renal.

Pacientes com Insuficiência Hepática
Em pacientes com vários distúrbios hepáticos crônicos, a meia-vida plasmática média foi prolongada de 1,5 horas para 3,2 a 7,2 horas. Um aumento de até 500% foi observado no estado de equilíbrio em pacientes com distúrbios hepáticos quando comparado a indivíduos saudáveis. Uma redução na dose de lansoprazol deve ser considerada em pacientes com insuficiência hepática severa.

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

-claritromicina
Absorção
A claritromicina é bem absorvida no trato gastrintestinal e estável em suco gástrico. A biodisponibilidade é aproximadamente de 55%. A ingestão de alimentos antes da tomada do comprimido pode retardar o início da absorção, mas não afeta a sua biodisponibilidade.

Distribuição
A claritromicina é largamente distribuída nos tecidos e fluidos biológicos, atinge altas concentrações na mucosa nasal, amígdalas e pulmões. A concentração é mais elevada nos tecidos em comparação com a concentração encontrada no plasma. As mais altas concentrações teciduais da claritromicina foram usualmente encontradas no fígado e no pulmão, onde a relação tecido/plasma (T/P) alcança valores iguais a 10-20. Não há dados disponíveis sobre a penetração da claritromicina e seu metabólito ativo no fluido cérebro-espinhal. A claritromicina e o seu metabólito ativo são distribuídos no leite materno.

Ligação a proteínas: de 65 a 75%.
Tempo para atingir a concentração máxima ($T_{máx.}$): cerca de 2 a 3 horas.
Concentrações séricas de pico (*steady-state*): são alcançadas em 2 a 3 dias.
-claritromicina: 250mg a cada 12 horas – 1mcg/mL
500mg a cada 12 horas – 2 a 3mcg/mL
500mg a cada 8 horas – 3 a 4mcg/mL
-14-hidroxiclaritromicina: 250mg a cada 12 horas – 0,6mcg/mL
500mg a cada 8 a 12 horas – até 1mcg/mL.
A concentração de claritromicina e do seu metabólito ativo 14-hidroxiclaritromicina, após a administração de dose de 500mg a cada 12 horas, é similar comparando-se pacientes com infecção por HIV e voluntários sadios.
As concentrações *steady-state* da claritromicina em indivíduos com insuficiência da função hepática não diferiram daquelas em indivíduos normais; entretanto, as concentrações de 14-hidroxiclaritromicina foram menores em indivíduos com insuficiência da função hepática. A formação reduzida de 14-hidroxiclaritromicina foi, pelo menos, parcialmente compensada pelo aumento no *clearance* renal da claritromicina em indivíduos com insuficiência da função hepática, quando comparados a indivíduos sadios.
A farmacocinética da claritromicina foi também alterada em indivíduos com insuficiência da função renal.
Doses de 500mg de claritromicina a cada 8 horas foram administradas em combinação a 40mg de omeprazol diários, a homens sadios adultos. Os níveis plasmáticos de claritromicina e 14-hidroxiclaritromicina foram aumentados pela administração concomitante de omeprazol. As concentrações de claritromicina no tecido gástrico e muco foram também aumentadas pela administração conjunta de omeprazol.

Biotransformação
A biotransformação hepática ocorre por 3 vias principais: desmetilação, hidroxilação e hidrólise. Há formação de 8 metabólitos. Um dos metabólitos, a 14-hidroxiclaritromicina, apresenta atividade antimicrobiana *in vitro* comparável à ação da claritromicina e pode apresentar uma ação sinérgica com claritromicina contra *Haemophilus influenzae*. Saturação do metabolismo envolve a desmetilação e hidroxilação e contribui para o aumento da meia-vida plasmática.
Meia-vida - Função renal normal:
-claritromicina: 250mg a cada 12 horas - 3 a 4 horas
500mg a cada 8 a 12 horas - 5 a 7 horas
-14-hidroxiclaritromicina: 250mg a cada 12 horas 5 a 6 horas
500mg a cada 8 a 12 horas: aproximadamente 7 a 9 horas
Função renal comprometida (depuração da creatinina inferior a 30mL/min):
-claritromicina: aproximadamente 22 horas
-14-hidroxiclaritromicina: aproximadamente 47 horas

Eliminação
Aproximadamente 20% da dose de 250mg de claritromicina administrada oralmente a cada 12 horas é excretada na urina na forma não modificada. Após uma dose de 500mg, 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%, tanto para doses de 250mg ou 500mg administradas a cada 12 horas.

-amoxicilina
Absorção
A amoxicilina é bem absorvida. Sua administração oral na dosagem de 3 vezes ao dia geralmente produz altos níveis plasmáticos, independentemente do momento da ingestão de alimentos.

Distribuição
A amoxicilina não é altamente ligada a proteínas plasmáticas; cerca de 18% do total da droga presente no plasma são ligados a proteínas. A amoxicilina se difunde rapidamente na maioria dos tecidos e líquidos corporais, com exceção do cérebro e da medula espinhal. A inflamação geralmente aumenta a permeabilidade das meninges às penicilinas, e isso pode ser aplicado à amoxicilina.

Excreção
A principal via de eliminação da amoxicilina são os rins. Cerca de 60% a 70% de amoxicilina são excretados inalterados pela urina durante as primeiras seis horas após a administração de uma dose padrão. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente uma hora.
A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como ácido peniciloico inativo, em quantidades equivalentes a 10% a 25% da dose inicial.
A administração simultânea de probenecida retarda a excreção da amoxicilina.

Dados de Segurança Pré-Clínicos
-lansoprazol
Os dados pré-clínicos não revelaram quaisquer riscos para humanos com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de doses repetidas, toxicidade em reprodução e genotoxicidade.
Em dois estudos de carcinogenicidade em ratos, o lansoprazol produziu uma hiperplasia da célula ELC (célula tipo-enterocromafin) gástrica de maneira dose-relacionada e carcinoides da célula ELC associadas com hipergastrinemia devido a inibição da secreção ácida. Também foi observada metaplasia intestinal, assim como hiperplasia de Célula de *Leydig* e tumores de Célula de *Leydig* benigno. Após 18 meses de tratamento, foi observada atrofia retinal. Isto não foi observado em macacos, cães e camundongos. Nos estudos de carcinogenicidade em ratos foi observado hiperplasia de célula ELC gástrica dose-dependente assim como tumores hepáticos e adenoma da rede testicular (rete testis). A relevância clínica destes achados não é conhecida.

-claritromicina
Toxicologia (toxicidade aguda, subcrônica e crônica)
Estudos foram realizados em camundongos, ratos, cães e/ou macacos, com a administração oral de claritromicina, desde uma única dose oral até a administração oral diária por 6 meses consecutivos. Nenhum sinal de toxicidade foi observado, com doses muito superiores àquelas proporcionalmente terapêuticas em humanos. Os sinais clínicos com o emprego de doses tóxicas incluem vômitos, fraqueza, inapetência, dificuldade para ganhar

peso, salivação, desidratação e hiperatividade. Nesses estudos com doses tóxicas em animais, o fígado foi o órgão-alvo primário. O desenvolvimento de hepatotoxicidade em todas as espécies foi detectado pela precoce elevação das concentrações séricas de fosfatase alcalina, aspartato e alanina transaminases, gama-glutamiltransferase e/ou desidrogenase lática.
A descontinuação do uso da droga geralmente resulta no retorno desses parâmetros específicos aos valores normais. O estômago, o timo e outros tecidos linfoides e os rins foram menos afetados em diversos estudos com doses tóxicas.

Farmacologia e toxicologia animal
A claritromicina é rápida e facilmente absorvida com cinética linear de dose, baixa ligação proteica e alto volume de distribuição. Sua meia-vida plasmática variou de 1 a 6 horas e foi dependente da espécie. Altas concentrações no tecido foram obtidas, mas um acúmulo negligenciável foi observado. O *clearance* fecal predominou. A hepatotoxicidade ocorreu em todas as espécies testadas (ex.: em ratos e macacos em doses 2 vezes maiores do que em cães em doses comparáveis à dose humana diária máxima, com base em mg/m^2). A degeneração rubular renal (calculada em regime mg/m^2) ocorreu em ratos em doses 2 vezes, em macacos em doses 8 vezes e em cães em doses 12 vezes maiores do que a dose diária humana máxima. A atrofia testicular (em regime de mg/m^2) ocorreu em ratos em doses 7 vezes, em cães em doses 3 vezes e em macacos em doses 8 vezes maiores do que a dose humana diária máxima. A opacidade da córnea (em regime de mg/m^2) ocorreu em cães em doses 12 vezes e em macacos em doses 8 vezes maiores do que a dose humana diária máxima. Depleção linfoide (em regime de mg/m^2) ocorreu em cães em doses 3 vezes e em macacos em doses 2 vezes maiores do que a dose humana diária máxima. Esses eventos adversos estiveram ausentes durante os estudos clínicos.

-amoxicilina
Os dados de segurança pré-clinicos não estão disponíveis para amoxicilina.

4. CONTRAINDICAÇÕES
-lansoprazol
O lansoprazol é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao lansoprazol ou a qualquer componente da fórmula. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.
O lansoprazol não deve ser coadministrado com atazanavir devido a uma redução significativa na exposição do atazanavir.
Usuários crônicos de bebidas alcoólicas podem apresentar um risco aumentado de doença do fígado se tomar uma dose maior que a dose recomendada (superdose).
Não é recomendado utilizar lansoprazol se estiver em uso de diazepam, de fenitoína e de varfarina, drogas metabolizadas no fígado.

-claritromicina
A claritromicina é contraindicada para o uso por pacientes com conhecida hipersensibilidade aos antibióticos macrolídeos e a qualquer componente da fórmula.
A administração concomitante de claritromicina com astemizol, cisaprida, pimozida e terfenadina está contraindicada, pois pode resultar em prolongamento do intervalo QT e

arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *Torsades de Pointes*.
A administração concomitante de claritromicina e alcaloides de *ergot* (ergotamina ou di-hidroergotamina) é contraindicada, pois pode resultar em toxicidade ao ergot.
A coadministração de claritromicina e midazolam oral é contraindicada (vide "**Interações Medicamentosas**").
A claritromicina não deve ser administrada a pacientes com histórico de prolongamento QT ou arritmia ventricular cardíaca, incluindo *Torsades de Pointes* (vide "**Advertências e Precauções**" e "**Interações medicamentosas**").
A claritromicina não deve ser indicada para pacientes com hipocalemia (risco de prolongamento do intervalo QT).
A claritromicina não deve ser usada em pacientes que sofrem de insuficiência hepática grave em combinação com insuficiência renal.
A claritromicina não deve ser utilizada concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) que são extensivamente metabolizados pela CYP3A4 (lovastatina ou sinvastatina), devido a um aumento no risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. A claritromicina (e outros inibidores fortes de CYP3A4) não deve ser utilizada em combinação com colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática (vide "**Advertências e Precauções**" e "**Interações Medicamentosas**").

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

-claritromicina
O uso prolongado de claritromicina, assim como com outros antibióticos, pode resultar na colonização por bactérias e fungos não sensíveis ao tratamento. Na ocorrência de superinfecção, uma terapia adequada deve ser estabelecida.
Recomenda-se precaução a pacientes com insuficiência renal severa. Disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas e hepatite hepatocelular e/ou colestática, com ou sem icterícia foram relatadas com claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser severa e é comumente reversível. Em alguns casos, relatou-se falência hepática com desfechos fatais e geralmente foram associados com doenças subjacentes sérias e/ou medicações concomitantes. A claritromicina deve ser descontinuada, imediatamente, se sinais e sintomas de hepatite ocorrerem, tais como, anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou sensibilidade abdominal.
Colite pseudomembranosa foi descrita para quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo sua gravidade variar de leve a risco de vida. Diarreia associada à *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes

antibacterianos, incluindo claritromicina, podendo sua gravidade variar de diarreia leve a colite fatal.
O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, o que pode levar à proliferação de *C. difficile*. CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentarem quadro de diarreia após o uso de antibiótico. Um minucioso histórico médico é necessário para o diagnóstico, já que a ocorrência de CDAD foi relatada ao longo de dois meses após a administração de agentes antibacterianos. Agravamento dos sintomas de miastenia grave foi relatado em pacientes recebendo terapia com claritromicina.
A claritromicina é excretada principalmente pelo fígado, devendo ser administrada com cautela a pacientes com função hepática alterada. Deve ser também administrada com precaução a pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal.
Colchicina: há relatos pós-comercialização de toxicidade por colchicina quando administrada concomitantemente com claritromicina, especialmente em pacientes idosos e com insuficiência renal. Óbitos foram reportados em alguns destes pacientes (vide "**Interações Medicamentosas**"). Se a administração de claritromicina e colchicina é necessária, os pacientes devem ser monitorados quanto à ocorrência de sintomas clínicos de toxicidade por colchicina. A dose de colchicina deve ser reduzida em todos os pacientes recebendo colchicina e claritromicina concomitantemente. A administração de claritromicina e colchicina é contraindicada para pacientes com insuficiência renal ou hepática (vide "**Contraindicações**") Recomenda-se precaução com relação à administração concomitante de claritromicina e triazolobenzodiazepínicos, tais como, o triazolam e o midazolam intravenoso (vide "**Interações Medicamentosas**").
Devido ao risco de prolongamento do intervalo de QT, claritromicina deve ser utilizada com precaução em pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca grave, hipomagnesemia, bradicardia (< 50bpm), ou quando é coadministrado com outro medicamento associado com tempo de prolongamento do intervalo de QT (vide "**Interações Medicamentosas**").
A claritromicina não deve ser utilizada em pacientes com prolongamento do intervalo de QT congênito ou documentado, ou história de arritmia ventricular (vide "**Contraindicações**").
No caso de reações de hipersensibilidade aguda severa, como anafilaxia, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, Síndrome DRESS (erupção cutânea associada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos) e púrpura de *Henoch-Schönlein*, a terapia com claritromicina deve ser descontinuada imediatamente e um tratamento apropriado deve ser urgentemente iniciado. A claritromicina deve ser utilizada com cautela quando administrada concomitantemente com medicamentos indutores das enzimas do citocromo CYP3A4 (vide "**Interações Medicamentosas**").
Deve-se considerar a possibilidade de resistência bacteriana cruzada entre a claritromicina e os outros macrolídeos, como a lincomicina e a clindamicina
Agentes hipoglicemiantes orais/insulina: o uso concomitante da claritromicina com agentes hipoglicemiantes orais e/ou insulina pode resultar em hipoglicemia significante. Quando usada concomitantemente com certos medicamentos hipoglicemiantes, tais como, nateglinida, pioglitazona, repaglinida e rosiglitazona, a claritromicina pode estar envolvida na inibição das enzimas da CYP3A4 e então poderia causar hipoglicemia.
Recomenda-se monitoramento cuidadoso da glicose.
Anticoagulantes orais: existe um risco de hemorragia grave e elevações significativas na RNI (Razão Normalizada Internacional) e tempo de protrombina quando claritromicina é

coadministrada com varfarina. A RNI e os tempos de protrombina devem ser frequentemente monitorados quando pacientes estiverem recebendo concomitantemente claritromicina e anticoagulantes orais.
Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas): o uso concomitante de lovastatina ou sinvastatina (vide "**Contraindicações**") é contraindicado, tendo em vista que estas estatinas são extensivamente metabolizadas pela CYP3A4 e o tratamento com claritrocimina aumenta a sua concentração plasmática, o que aumenta o risco de miopatia, incluindo a rabdomiólise.
Relatos de rabdomiólise foram recebidos de pacientes que tomaram claritromicina concomitante com estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, a terapia com lovastatina ou sinvastatina deve ser suspensa durante o curso do tratamento.
Precaução deve ser tomada quando a claritromicina for prescrita com estatinas. Em situações em que o uso concomitante da claritromicina com estatinas não pode ser evitado, recomenda-se prescrever a menor dose registrada de estatina. Pode ser considerado o uso de estatinas que não são dependentes do metabolismo da CYP3A4 (por exemplo, fluvastatina).

-amoxicilina
Antes de iniciar o tratamento com amoxicilina, deve-se fazer uma investigação cuidadosa das reações prévias de hipersensibilidade do paciente a penicilinas ou cefalosporinas. Sensibilidade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas é bem documentada. Há relatos de reações de hipersensibilidade (anafilactoides) graves e ocasionalmente fatais em pacientes sob tratamento com penicilinas. Essas reações são mais prováveis em indivíduos com histórico de hipersensibilidade a antibióticos betalactâmicos (vide **"Contraindicações"**). Se uma reação alérgica ocorrer, a amoxicilina deve ser descontinuada e deve ser instituída uma terapia alternativa.
Reações anafiláticas sérias podem exigir um tratamento de emergência imediato com adrenalina. Pode ser necessário o uso de oxigênio, esteroides intravenosos e manejo das vias aéreas, incluindo intubação.
Deve-se evitar a amoxicilina se houver suspeita de mononucleose infecciosa, já que a ocorrência de *rashes* eritematosos (mobiliformes) após o uso de amoxicilina tem sido associada a esta condição.
O uso prolongado também pode, ocasionalmente, resultar em super crescimento de microrganismos não sensíveis.
Colite pseudomembranosa tem sido relatada com o uso de antibióticos e a gravidade pode variar de leve a grave (risco de vida). Portanto, é importante considerar o diagnóstico em pacientes que desenvolveram diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser avaliado.
Deve-se ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal (vide **"Posologia e Modo de Usar"**).
Muito raramente se observou cristalúria em pacientes com redução do débito urinário e que estavam predominantemente em terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é aconselhável manter ingestão hídrica e débito urinário adequados a fim de reduzir a possibilidade de cristalúria por amoxicilina (vide **"Superdose"**).
Casos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (INR aumentada) têm sido relatados em pacientes que receberam amoxicilina e anticoagulantes orais. Deve ser

realizada monitorização apropriada quando anticoagulantes são prescritos concomitantemente. Ajustes na dose de anticoagulantes orais podem ser necessários para manter o nível desejado de anticoagulação.

Gravidez e lactação
-lansoprazol
Estudos em animais não mostraram potencial teratogênico. Entretanto, não existem estudos adequados ou bem controlados na gestação humana. O lansoprazol deve ser administrado com cautela durante a gravidez apenas quando necessário. Não é conhecido se lansoprazol é excretado no leite materno. A amamentação deve ser evitada caso a administração de lansoprazol seja necessária para a mãe.

-claritromicina
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.
Os benefícios e os riscos da utilização de claritromicina na mulher grávida devem ser ponderados pelo médico, principalmente durante os três primeiros meses da gravidez.
Foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico da claritromicina, através de sistemas de testes com microssomas hepáticos de ratos ativados e não ativados (*Ames Test*).
Os resultados desses estudos não evidenciaram nenhum potencial mutagênico para concentrações iguais ou menores a 25mcg de claritromicina, por placa de *Petri*. Numa concentração de 50mcg a droga foi tóxica para todas as raças testadas.
A segurança do uso de claritromicina durante o aleitamento materno não está também estabelecida. A claritromicina é excretada pelo leite materno.

-amoxicilina
A segurança da utilização de amoxicilina na gravidez não foi estabelecida por estudos controlados em mulheres grávidas. Os estudos de reprodução realizados avaliaram o uso da amoxicilina em camundongos e ratos em doses até dez vezes maiores que as indicadas para seres humanos e não revelaram nenhuma evidência de danos na fertilidade ou prejuízo aos fetos relacionados à medicação. Se for necessário o tratamento com antibióticos durante a gravidez, a amoxicilina pode ser considerada apropriada quando os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais associados ao medicamento.
A amoxicilina pode ser administrada durante a lactação. Com exceção do risco de sensibilidade relacionada à excreção de quantidades mínimas de amoxicilina pelo leite materno, não existem efeitos nocivos conhecidos para o bebê lactente.
Este medicamento deve ser administrado com cautela em mulheres grávidas e durante a amamentação.
Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais
Idosos
-**lansoprazol**: deve-se ter cautela quando o lansoprazol for administrado a indivíduos idosos com disfunção hepática.

-claritromicina: pode ser utilizada em indivíduos idosos com função renal normal nas doses habitualmente recomendadas para o adulto. A dose deve ser ajustada em pacientes idosos com comprometimento renal grave.
-amoxicilina: as penicilinas têm sido empregadas em pacientes idosos e nenhum problema específico foi documentado até o presente. Entretanto, pacientes idosos são mais susceptíveis a apresentarem insuficiência renal relacionada à idade, fato que pode requerer um ajuste na dose nestes casos, assim como para aqueles que recebem penicilinas, como amoxicilina.

Crianças
Apesar de alguns estudos clínicos demonstrarem eficácia e segurança do uso desse medicamento em crianças e adolescentes, não há consenso do seu uso nessa faixa etária.
Este medicamento não é recomendado para menores de 12 anos.

Insuficiência renal
-lansoprazol: não é necessário qualquer ajuste na dose de lansoprazol em pacientes com disfunção renal.

-claritromicina: não deve ser usada em pacientes que sofrem de insuficiência hepática grave em combinação com insuficiência renal. A claritromicina (e outros inibidores fortes de CYP3A4) não deve ser utilizada em combinação com colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática (vide "**Advertências e Precauções**" e "**Interações Medicamentosas**").

-amoxicilina: Na insuficiência renal, a excreção do antibiótico será retardada e, dependendo do grau de insuficiência, pode ser necessário reduzir a dose diária total, de acordo com o seguinte esquema:
Adultos e crianças acima de 40Kg:
Insuficiência leve (*clearance* de creatinina maior do que 30mL/min): nenhuma alteração na dose;
Insuficiência moderada (*clearance* de creatinina 10 a 30mL/min): máximo 500mg, duas vezes ao dia;
Insuficiência grave (*clearance* de creatinina menor do que 10mL/min): máximo 500mg uma vez ao dia.

Uso em pacientes com disfunção hepática
-lansoprazol: não é necessário ajuste da dose inicial para portadores de disfunção hepática leve a moderada. No entanto, uma redução na dose deve ser considerada em pacientes com insuficiência hepática severa.

-claritromicina: é excretada principalmente pela fígado, devendo ser administrada com cautela em pacientes com função hepática alterada. A claritromicina não deve ser usada em pacientes que sofrem de insuficiência hepática grave em combinação com insuficiência renal ou em combinação com colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática (vide "**Advertências e Precauções**" e "**Interações Medicamentosas**").

-**amoxicilina:** não é necessário ajuste na dose.

Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Este medicamento pode causar tontura e fadiga, nessas condições, a capacidade de reação pode estar diminuída.

Deve-se evitar dirigir veículos e operar máquinas.

Sensibilidade cruzada

Deve-se considerar a possibilidade de resistência bacteriana cruzada entre a claritromicina e os outros macrolídeos, como a lincomicina e a clindamicina.

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

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

-lansoprazol

O lansoprazol é metabolizado pelo sistema do citocromo P_{450}. Estudos clínicos mostraram que lansoprazol não tem interações clínicas com varfarina, antipirina, indometacina, aspirina, ibuprofeno, fenitoína, prednisona, antiácidos a base de hidróxido de alumínio e magnésio, ou diazepam, em indivíduos saudáveis. Quando lansoprazol é administrado concomitantemente com teofilina, um pequeno aumento (10%) na depuração de teofilina foi observado. Devido à pequena magnitude e à direção desse efeito sobre a depuração da teofilina, dificilmente esta interação representará preocupação do ponto de vista clínico. Mesmo assim, os pacientes devem ser monitorados, pois alguns casos individuais podem necessitar de titulação adicional da dose de teofilina, quando lansoprazol for iniciado ou interrompido, para assegurar níveis sanguíneos clinicamente efetivos. Administração concomitante de lansoprazol e sucralfato retarda a absorção de lansoprazol e reduz sua biodisponibilidade em aproximadamente 30%. Portanto, lansoprazol deve ser tomado pelo menos 30 minutos antes do sucralfato. Não há diferença estatisticamente significante no C_{max} quando lansoprazol é administrado uma hora após preparados antiácidos com hidróxido de alumínio e magnésio.

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

Ocorreram as seguintes alterações nos valores laboratoriais, com possíveis importâncias clínicas:

Foram relatadas como eventos adversos: Testes da função hepática anormais, transaminase glutâmico oxalacética (TGO ou aspartato aminotransferase) aumentada, transaminase glutâmico pirúvica (TGP ou alanina aminotransferase) aumentada, creatinina aumentada, fosfatase alcalina aumentada, globulinas aumentadas, gama-glutamiltranspeptidase (GGTP) aumentada, células brancas aumentadas/diminuídas/anormais, taxa AG anormal, células vermelhas, bilirrubinemia, eosinofilia, hiperlipemia anormais, eletrólitos aumentados/diminuídos, plaquetas aumentadas/diminuídas/anormais e níveis de gastrina aumentados. Nos estudos com placebo controlado, quando a transaminase glutamino oxalacética (TGO ou aspartato aminotransferase) e a transaminase glutâmico pirúvica (TGP

ou alanina aminotransferase) foram avaliadas, 0,4% (1/250) dos pacientes recebendo placebo e 0,3% (2/795) dos pacientes recebendo lansoprazol apresentaram elevações enzimáticas 3 vezes acima do limite superior da normalidade ao final do tratamento. Nenhum destes pacientes relatou icterícia a qualquer momento do estudo.

-claritromicina
O uso dos seguintes medicamentos é estritamente contraindicado, devido à gravidade dos efeitos causados pelas possíveis interações medicamentosas:

-Cisaprida, pimozida, astemizole e terfenadina: foram relatados aumentos dos níveis de cisaprida em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e cisaprida. Isto pode resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *Torsades de Pointes*.
Efeitos semelhantes foram observados em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e pimozida (vide "**Contraindicações**").
Foi relatado que os macrolídeos alteram o metabolismo da terfenadina resultando no aumento do nível desta substância que, ocasionalmente, foi associado a arritmias cardíacas, tais como prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *Torsades de Pointes* (vide "**Contraindicações**"). Em um estudo com 14 voluntários sadios, o uso concomitante de claritromicina e terfenadina resultou em um aumento de duas a três vezes nos níveis séricos do metabólito ácido da terfenadina e em prolongamento do intervalo QT, que não levou a qualquer efeito clínico detectável. Efeitos similares têm sido observados com o uso concomitante de astemizol e outros macrolídeos.

-Alcaloides de *ergot*: estudos de pós-comercialização indicaram que a coadministração de claritromicina com ergotamina ou di-hidroergotamina foi associada com toxicidade aguda de *ergot*, caracterizada por vasoespasmos e isquemia das extremidades e outros tecidos, inclusive sistema nervoso central. A administração concomitante de claritromicina com alcaloides de *ergot* é contraindicada (vide "**Contraindicações**").

Efeitos de outros medicamentos na terapia com claritromicina
Fármacos indutores da CYP3A4 como, por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e erva de São João, podem induzir o metabolismo da claritromicina. Isto pode resultar em níveis subterapêuticos de claritromicina, levando a uma eficácia reduzida. Por isso, deve-se monitorar esses medicamentos na corrente sanguínea devido a um possível aumento dessas substâncias devido à inibição da CYP3A pela claritromicina.
A administração concomitante de claritromicina e rifabutina resultou em um aumento de rifabutina e diminuição dos níveis sanguíneos de claritromicina juntamente com risco aumentado de uveíte.
Os seguintes medicamentos sabidamente alteram ou são suspeitos de alterar a concentração de claritromicina na circulação sanguínea.

Ajustes posológicos da dose de claritromicina ou a adoção de tratamento alternativo devem ser considerados:
-Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina: fortes indutores do metabolismo do citocromo P_{450}, tais como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e

rifapentina podem acelerar o metabolismo da claritromicina e, portanto, diminuir os níveis plasmáticos desta substância, e aumentar os níveis de 14(R) hidroxi-claritromicina (14-OH-claritromicina), um metabólito que também é microbiologicamente ativo. Uma vez que as atividades microbiológicas da claritromicina e da 14-OH-claritromicina são diferentes para diferentes bactérias, o efeito terapêutico pretendido pode ser prejudicado durante a administração concomitante de claritromicina e indutores enzimáticos.

-Etravirina: este fármaco diminuiu a exposição à claritromicina; no entanto, as concentrações do metabólito ativo, 14-OH-claritromicina foram aumentadas. Devido este metabólito ter atividade reduzida contra o *Mycobacterium avium complex* (MAC), a atividade em geral contra este patógeno pode estar alterada; portanto, para o tratamento do MAC, alternativas à claritromicina devem ser consideradas.

-Fluconazol: a administração concomitante de fluconazol 200mg diariamente e claritromicina 500mg duas vezes por dia a 21 voluntários sadios conduziu a um aumento na concentração mínima média no *steady-state* de claritromicina (C_{min}) e da área sob a curva (AUC), de 33% e 18%, respectivamente. As concentrações no *steady-state* do metabólito ativo 14-OH-claritromicina não foram significativamente afetadas pela administração concomitante de claritromicina e fluconazol. Não é necessário ajuste posológico da dose de claritromicina.

-Ritonavir: um estudo farmacocinético demonstrou que a administração concomitante de 200mg de ritonavir a cada 8 horas e 500mg de claritromicina a cada 12 horas resultou em acentuada inibição do metabolismo da claritromicina. O $C_{máx}$ da claritromicina aumentou 31%, o C_{min} aumentou 182% e AUC aumentou 77% com a administração concomitante de ritonavir. Foi observada uma completa inibição da formação do metabólito 14-OH-claritromicina. Devido à grande janela terapêutica da claritromicina, não é necessária a redução de dose em pacientes com função renal normal. Entretanto, em pacientes com disfunção renal, os seguintes ajustes deverão ser considerados: para pacientes com *clearance* de creatinina entre 30 e 60mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 50%, resultando em uma dose máxima de 500mg ao dia. A claritromicina não deve ser administrada a pacientes com doses de claritromicina maiores que 1g/dia não devem ser administradas concomitantemente com ritonavir.
Ajustes similares de dose devem ser considerados em pacientes com redução da função renal quando ritonavir é utilizado como um potencializador farmacocinético com outros inibidores de protease, incluindo atazanavir e saquinavir.

Efeitos da claritromicina na terapia com outros medicamentos:
-Antiarrítmicos: há relatos de pós-comercialização de casos de *Torsades de Pointes*, que ocorreram com o uso concomitante de claritromicina e quinidina ou disopiramida. Eletrocardiogramas devem ser monitorados para o prolongamento de QTc durante a coadministração de claritromicina e antiarrítmicos. Os níveis séricos destes medicamentos devem ser monitorados durante a terapia com claritromicina.

-Interações relacionadas à CYP3A4: a coadministração de claritromicina (inibidora da enzima CYP3A) e de um fármaco metabolizado principalmente por CYP3A pode estar associada à elevação da concentração do fármaco, podendo aumentar ou prolongar os

efeitos terapêuticos e adversos do medicamento associado. A claritromicina deve ser usada com cuidado em pacientes recebendo tratamento com drogas conhecidas por serem substratos da enzima CYP3A, principalmente se este substrato possuir uma margem de segurança estreita (ex. carbamazepina) e/ou se o substrato for totalmente metabolizado por esta enzima. Ajustes de dose devem ser considerados, e quando possível, as concentrações séricas das drogas metabolizadas pela CYP3A devem ser cuidadosamente monitoradas em pacientes que estejam recebendo claritromicina concomitantemente.
As seguintes substâncias são sabidamente ou supostamente metabolizadas pela mesma isoenzima CYP3A. São exemplos, mas não se resume a: anticoagulantes orais (ex. varfarina), alcaloides do ergot, alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, metilprednisolona, omeprazol, pimozida, quinidina, sildenafila, sinvastatina, terfenadina, triazolam, tacrolimus, lovastatina, disopiramida, midazolam, ciclosporina, vimblastina e rifabutina. Substâncias que interagem por mecanismos semelhantes através de outras isoenzimas dentro do sistema citocromo P_{450} incluem a fenitoína, teofilina e valproato.

-Omeprazol: claritromicina (500mg a cada 8 horas) foi administrada concomitantemente com omeprazol (40mg por dia) em indivíduos adultos sadios. No *steady-state*, as concentrações plasmáticas de omeprazol aumentaram ($C_{máx}$, AUC_{0-24} e $T_{1/2}$ tiveram aumento de 30%, 89% e 34%, respectivamente) com a administração concomitante de claritromicina. A média do pH gástrico em 24 horas foi de 5,2 quando o omeprazol foi administrado isoladamente, e 5,7 quando foi coadministrado com claritromicina.

-Sildenafila, tadalafila e vardenafila: cada um destes inibidores da fosfodiesterase é metabolizado, pelo menos em parte, pela CYP3A, que pode ser inibida pela administração concomitante de claritromicina. A coadministração de claritromicina com sildenafila, vardenafila ou tadalafila pode resultar no aumento da exposição de inibidores da fosfodiesterase. Uma redução na dose de sildenafila, vardenafila ou tadalafila deve ser considerada quando estas são administradas concomitantemente com claritromicina.

-Teofilina, carbamazepina: resultados de estudos clínicos revelaram que existe um aumento ligeiro, mas estatisticamente significativo ($p \leq 0,05$), nos níveis circulantes de teofilina ou de carbamazepina, quando algum destes medicamentos é administrado concomitantemente com a claritromicina.

-Tolterodina: a principal rota metabólica da tolterodina é via isoforma 2D6 do citocromo P_{450} (CYP2D6). No entanto, em uma amostra da população desprovida de CYP2D6, o metabolismo da tolterodina é através da CYP3A. Nesta população, a inibição da CYP3A resulta em um aumento significativo da concentração sérica de tolterodina. Uma redução na dose de tolterodina pode ser necessária na presença de inibidores de CYP3A, assim como a redução nas doses de claritromicina em populações com deficiência no metabolismo da CYP2D6.

-Benzodiazepínicos (ex. alprazolam, midazolam, triazolam): quando midazolam é coadministrado via oral ou intravenosa com claritromicina comprimidos (500mg duas vezes por dia), a AUC do midazolam apresenta um aumento de 7 e 2,7 vezes, respectivamente. A administração concomitante de midazolam com claritromicina deve ser evitada. Se midazolam via intravenosa for administrado concomitantemente com claritromicina, o

paciente deve ser cuidadosamente monitorado para permitir um ajuste de dose adequado. As mesmas precauções devem ser tomadas para outros benzodiazepínicos metabolizados pela CYP3A, incluindo triazolam e alprazolam.
Para benzodiazepínicos, cuja eliminação não depende da CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), a ocorrência de interação medicamentosa é improvável. Há relatos pós-comercialização de interações medicamentosas e de efeitos no sistema nervoso central (p. ex. sonolência e confusão) devido ao uso concomitante de claritromicina e triazolam. Sugere-se monitorar pacientes que apresentarem aumento dos efeitos farmacológicos no sistema nervoso central.

Outras interações medicamentosas:
-Colchicina: a colchicina é um substrato para CYP3A e para o transportador de efluxo, P-glicoproteína (Pgp). A claritromicina e outros macrolídeos são inibidores conhecidos da CYP3A e Pgp. Quando claritromicina e colchicina são administradas concomitantemente, a inibição da Pgp e/ou da CYP3A pela claritromicina pode levar a um aumento da exposição à colchicina. Os pacientes devem ser monitorizados quanto a sintomas clínicos de toxicidade por colchicina (vide "**Advertências e Precauções**").

-Digoxina: acredita-se que a digoxina seja um substrato da proteína transportadora de efluxo, P-glicoproteína (Pgp). A claritromicina é um inibidor conhecido de Pgp. Quando claritromicina e digoxina são administradas concomitantemente, a inibição de Pgp pela claritromicina pode elevar a exposição à digoxina. Em estudos pós-comercialização foram relatadas concentrações séricas elevadas de digoxina em pacientes recebendo claritromicina e digoxina concomitantemente. Alguns pacientes apresentaram fortes sinais de intoxicação por digoxina, incluindo arritmias potencialmente fatais. As concentrações séricas de digoxina devem ser atentamente monitoradas quando pacientes estão recebendo digoxina e claritromicina simultaneamente.

-Zidovudina: a administração simultânea de comprimidos de claritromicina e zidovudina a pacientes adultos infectados pelo HIV pode resultar na diminuição das concentrações de zidovudina no *steady-state*. Devido a aparente interferência da claritromicina com a absorção de zidovudina administrada via oral, esta interação pode ser amplamente evitada através do escalonamento das doses de claritromicina e zidovudina em um intervalo de 4 horas entre cada medicamento.
-Fenitoína e valproato: há relatos publicados ou espontâneos de interações entre inibidores da CYP3A4, incluindo a claritromicina, com medicamentos que não são sabidamente metabolizadas por esta enzima (p. ex. fenitoína e valproato). Quando esses fármacos são administrados juntamente com a claritromicina, é recomendada a determinação dos níveis sanguíneos destes medicamentos. Foi relatado aumento nestes níveis.

Interações medicamentosas bidirecionais
-Atazanavir: tanto a claritromicina quanto o atazanavir são substratos e inibidores da CYP3A, e há evidência de interação medicamentosa bidirecional entre tais medicamentos. A coadministração de claritromicina (500mg duas vezes ao dia) com atazanavir (400mg uma vez por dia) resultou em aumento de duas vezes na exposição à claritromicina, decréscimo de 70% na exposição à 14-OH-claritromicina e aumento de 28% na AUC do

atazanavir. Devido à ampla janela terapêutica da claritromicina, pacientes com função renal normal não necessitam reduzir a dose desta medicação. Para pacientes com função renal moderada (*clearance* de creatinina entre 30 e 60mL/min), a dose de claritromicina deverá ser reduzida em 50%, resultando na dose máxima de 500mg ao dia. . Doses de claritromicina superiores a 1000mg por dia não devem ser administradas concomitantemente com inibidores de protease. Bloqueadores de canais de cálcio: deve-se ter precaução ao administrar concomitantemente claritromicina e bloqueadores de canais de cálcio metabolizados por CYP3A4 (ex. verapamil, anlodipino, diltiazem) devido ao risco de hipotensão. As concentrações plasmáticas de claritromicina e dos bloqueadores de canais de cálcio podem aumentar devido à interação. Hipotensão, bradiarritmia e acidose lática têm sido observadas em pacientes tomando claritromicina e verapamil concomitantemente.

-Itraconazol: tanto a claritromicina quanto o itraconazol são substratos e inibidores da CYP3A, levando a uma interação medicamentosa bidirecional. A claritromicina pode levar ao aumento nos níveis plasmáticos de itraconazol, enquanto o itraconazol pode aumentar os níveis plasmáticos da claritromicina. Pacientes utilizando concomitantemente itraconazol e claritromicina devem ser monitorados cuidadosamente quanto a sinais ou sintomas de aumento ou prolongamento dos efeitos farmacológicos.

-Saquinavir: tanto a claritromicina quanto o saquinavir são substratos e inibidores da CYP3A, e há evidência de interação medicamentosa bidirecional entre tais medicamentos. A administração concomitante de claritromicina (500mg 2x/dia) e saquinavir (cápsulas gelatinosas moles, 1200mg três vezes ao dia) a 12 voluntários sadios resultou em valores de AUC e $C_{máx}$ de saquinavir, no *steady-state*, de 177% e 187%, respectivamente, superiores aos valores observados com a administração de saquinavir isoladamente. Os valores de AUC e $C_{máx}$ de claritromicina foram aproximadamente 40% maiores do que os valores observados quando claritromicina é administrada isoladamente. Não é necessário ajuste de dose quando os dois medicamentos, nas doses e nas formulações estudadas, são coadministrados por um período limitado de tempo. Os dados obtidos nos estudos de interações medicamentosas utilizando-se cápsula gelatinosa mole podem não representar os efeitos decorrentes da utilização de cápsula gelatinosa dura. Os dados obtidos nos estudos de interações medicamentosas utilizando-se saquinavir isoladamente podem não representar os efeitos decorrentes da terapia conjunta de saquinavir e ritonavir. Quando saquinavir é coadministrado com ritonavir, recomenda-se atenção para os potenciais efeitos do ritonavir na terapia com claritromicina (vide "**Interações Medicamentosas – ritonavir**").

-amoxicilina

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

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

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

cuidadosamente monitorados com a introdução ou retirada do tratamento com a amoxicilina.

Alteração em exames laboratoriais
-lansoprazol
Não há dados de alteração em exames laboratoriais para lansoprazol.

-claritromicina
Ocorreram as seguintes alterações nos valores laboratoriais, com possíveis importâncias clínicas:
Hepáticas: valores elevados de alanina aminotransferase (TGP), aspartato aminotransferase (TGO), gama-glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina, desidrogenase láctica (LDH) e bilirrubina total [ocorrência < 1%].
Hematológicas: valores diminuídos de células sanguíneas brancas (WBC) [ocorrência < 1%] e elevação do tempo de protrombina [ocorrência 1%].
Renais: valores elevados de nitrogênio ureico do sangue (BUN) [ocorrência 4%] e de creatinina sérica [ocorrência < 1%].
Os dados de GGT, fosfatase alcalina e tempo de protrombina foram obtidos somente de estudos em adultos.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30ºC). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.
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 prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características físicas:
-*Cápsula lansoprazol:* Cápsula gelatinosa de cor branca e azul.
-*Comprimido claritromicina:* Comprimido revestido oblongo de cor branca.
-*Cápsula amoxicilina:* Cápsula gelatinosa de cor rosa e azul.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de Usar
Este medicamento deve ser administrado por via oral. As cápsulas de lansoprazol devem ser ingeridas inteiras, sem mastigar para preservar a cobertura entérica dos grânulos.

Posologia
O esquema terapêutico recomendado para a indicação a que o produto se propõe, é de 1 cápsula de lansoprazol 30mg, 1 comprimido revestido de claritromicina 500mg e 2 cápsulas de amoxicilina 500mg, ingeridos à cada 12 horas ou seja, pela manhã e à noite, em jejum, durante 7, 10 ou 14 dias, conforme orientação médica.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Este medicamento pode causar algumas reações indesejáveis. Caso o paciente tenha uma reação alérgica, deve parar de tomar o medicamento e informar o médico o aparecimento de reações indesejáveis.

-**Reação comum (>1/100 e < 1/10):**
-**lansoprazol:** diarreia, constipação, tontura, náusea, cefaleia, dores abdominais, flatulência e dispepsia, fadiga, mialgia, *rush* cutâneo, vômito com exceção dos pacientes sendo tratados para erradicação de infecção de *Helicobacter pylori*, se a diarreia persistir, a administração de lansoprazol deve ser descontinuada, devido a possibilidade de colite microscópica com engrossamento do feixe de colágeno ou infiltração de células infamatórias observadas na submucosa do intestino grosso. Na maioria dos casos, os sintomas de colite microscópica se resolvem após a descontinuação do tratamento com lansoprazol.
-**claritromicina:** insônia, disguesia, cefaleia, paladar alterado, diarreia, vômito, dispepsia, náusea, dor abdominal, teste de função hepática anormal, *rash*, hiperidrose.
-**amoxicilina:** diarreia, náusea e *rash* cutâneo.

-**Reação incomum (>1/1000 e < 1/100):**
-**lansoprazol:** anorexia, boca seca, eructação, agitação, sonolência, insônia, ansiedade, mal-estar, glossite, edema de faringe, *rash*, elevação de TGO e TGP.
-**claritromicina:** candidíase, gastroenterite, infecção vaginal, leucopenia, hipersensibilidade, anorexia, diminuição do apetite, ansiedade, tontura, sonolência, tremor, vertigem, deficiência auditiva, tinido, eletrocardiograma QT prolongado, palpitações, epistaxe, doença do refluxo gastroesofágico, gastrite, proctalgia, estomatite, glossite, constipação, boca seca, eructação, flatulência, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase aumentadas, prurido, urticária, mialgia, astenia.
-**amoxicilina:** vômito, urticária e prurido.

-**Reação rara (>1/10.000 e < 1/1000):**
-**lansoprazol:** candidiase do esôfago, pancreatite, petéquias, púrpura, perda de cabelo, eritema multiforme, Síndrome de *Stevens-Johnson*, depressão, alucinações, confusão, vertigens, parestesia, tremores, hepatite, icterícia, nefrite intersticial, trombocitopenia, eosinofilia, pancitopenia, agranulocitose, anemia, leucopenia, edema de mãos e pernas, taquicardia, angina, mialgia, artralgia, perturbações do paladar e visuais, febre, hiper-hidrose, broncoespasmo, impotência, angioedema, nefrite intersticial (com possível progressão para insuficiência renal).
-**claritromicina:** não há relatos de reações raras para este medicamento**.**
-**amoxicilina:** não há relatos de reações raras para este medicamento.

-**Reação muito rara (<1/10.000):**
-**lansoprazol:** colite, estomatite, língua preta, agranulocitose, ginecomastia, galactorreia, choque anafilático, mal estar geral, aumento dos níveis de colesterol e de triglicérides, necrólise epidérmica tóxica, elevação da fosfatase alcalina.
-**claritromicina:** não há relatos de reações muito raras para este medicamento.
-**amoxicilina:** leucopenia reversível (incluindo neutropenia grave ou agranulocitose), trombocitopenia reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina; como com outros antibióticos, reações alérgicas graves, incluindo edema angioneurótico, anafilaxia (vide "**Advertências e Precauções**"), doença do soro e vasculite por hipersensibilidade. Em caso de reação de hipersensibilidade, deve-se descontinuar o tratamento; hipercinesia, vertigem e convulsões (podem ocorrer convulsões em pacientes com função renal prejudicada ou que usam altas doses); candidíase mucocutânea; colite associada a antibióticos (inclusive a pseudomembranosa e a hemorrágica), língua pilosa negra; hepatite e icterícia colestásica; aumento moderado de AST e/ou ALT (o significado desse aumento ainda não está claro); reações cutâneas com eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa e exantema pustuloso generalizado agudo; nefrite intersticial e cristalúria (vide "**Superdose**").

-**Reações de frequência desconhecida (não podem ser estimadas pelos dados disponíveis)**
-**lansoprazol:** não há relatos de reações com frequência desconhecida para este medicamento.
-**claritromicina:** colite pseudomembranosa, erisipela, eritrasma, agranulocitose, trombocitopenia, reação anafilática, hipoglicemia, transtorno psicótico, estado de confusão, despersonalização, depressão, desorientação, alucinações, sonhos anormais, mania, convulsão, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia, surdez, *Torsades de Pointes*, taquicardia ventricular, hemorragia, pancreatite aguda, descoloração da língua e dos dentes, disfunção hepática, icterícia hepatocelular, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, *rash* com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome DRESS), acne, púrpura de *Henoch-Schönlein*, rabdomiólise[*], miopatia, insuficiência renal e nefrite intersticial.
[*]em alguns relatos de rabdomiólise, a claritromicina foi administrada concomitantemente com outros medicamentos conhecidamente associados à rabdomiólise, tais como, as estatinas, fibratos, colchicina e alopurinol.
-**amoxicilina:** não há relatos de reações com frequência desconhecida para este medicamento.

-**Outras reações possíveis:**
-**lansoprazol:** lupus eritematoso cutâneo, hipomagnesemia, pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, prurido, elevação da LDH (lactato desidrogenase) e gama-GT ou valores anormais nos testes de função hepática.
-**claritromicina:** RNI aumentada, tempo de protrombina aumentado e cor da urina anormal.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

-lansoprazol

Até o momento, não há informação disponível sobre superdose em humanos. Em ratos e camundongos, a administração oral de doses até 5000mg/kg (aproximadamente 250 vezes a dose em humanos), não resultou em morte de animais. O lansoprazol não é removido da circulação por hemodiálise.

-claritromicina

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

Efeitos gastrintestinais tais como náusea, vômitos e diarreia podem ser evidentes e sintomas de desequilíbrio de água/eletrólitos devem ser tratados sintomaticamente.
Observou-se a possibilidade de a amoxicilina causar cristalúria, que em alguns casos pode levar à insuficiência renal (vide **"Advertências e Precauções"**). A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370. 0540
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659



LABORATÓRIO
TEUTO BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA
CEP 75132-140 – Anápolis – GO
Indústria Brasileira



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

lansoprazol
claritromicina
amoxicilina tri-hidratada

Cápsulas de lansoprazol 30mg + comprimidos revestidos de claritromicina 500mg + cápsulas de amoxicilina 500mg + cápsulas de lansoprazol 30mg

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

lansoprazol
claritromicina
amoxicilina tri-hidratada

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 7 blísteres com 2 cápsulas de lansoprazol 30mg, 2 comprimidos revestidos de claritromicina 500mg e 4 cápsulas de amoxicilina 500mg + 2 ou 4 blísteres com 7 cápsulas de lansoprazol 30mg.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa dura com microgrânulos de liberação retardada de lansoprazol contém:
lansoprazol pellets (equivalente a 30mg de lansoprazol).....365,85mg
Excipiente q.s.p.....1 cápsula
Excipientes: manitol, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, fosfato de sódio dibásico, sacarose, hipromelose, ftalato de hipromelose, álcool etílico, dióxido de titânio, acetona e álcool isopropílico.
Cada comprimido revestido de claritromicina contém:
claritromicina.....500mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, água de osmose reversa, hipromelose / macrogol, etilcelulose, dióxido de titânio e álcool etílico.
Cada cápsula de amoxicilina contém:
amoxicilina tri-hidratada (equivalente a 500mg de amoxicilina).....573,94mg
Excipiente q.s.p.....1 cápsula
Excipientes: estearato de magnésio e croscarmelose sódica.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o alívio prévio dos sintomas de desconforto gastrintestinal, relacionados à infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*, eliminação da mesma e tratamento de pacientes com úlceras gástricas ou duodenais (ativas ou com história de úlcera há um ano).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Úlcera duodenal associada com infecção por *H. pylori*

Terapia de *c*laritromicina + lansoprazol e amoxicilina

Erradicação de *H. pylori* para reduzir o risco de recorrência de úlcera duodenal

Dois estudos clínicos dos EUA randomizados, duplo-cegos em pacientes com doença de *H. pylori* e úlcera duodenal (definida como uma úlcera ativa ou histórico de úlcera ativa em um ano) avaliaram a eficácia de claritromicina em combinação com lansoprazol e amoxicilina como terapia tripla de 14 dias para erradicação de *H. pylori*. Com base nos resultados desses estudos, a segurança e a eficácia do seguinte regime de erradicação foram estabelecidas:

Terapia tripla: claritromicina 500mg duas vezes ao dia + lansoprazol a 30mg duas vezes ao dia+ amoxicilina a 1mg duas vezes ao dia.

O tratamento foi de 14 dias. A erradicação de *H. pylori* foi definida por dois testes negativos (cultura e histologia) em 4 a 6 semanas após o fim do tratamento.

A combinação de claritromicina mais lansoprazol e amoxicilina como terapia tripla foi eficaz na erradicação de *H. pylori*. A erradicação de *H. pylori* demonstrou reduzir o risco de recorrência de úlcera duodenal.

Um estudo clínico randomizado, duplo cego, foi realizado nos EUA em pacientes com *H. pylori* e doença de úlcera duodenal (definida como úlcera ativa ou histórico de úlcera dentro de um ano) comparou a eficácia de claritromicina em combinação com lansoprazol e amoxicilina como terapia tripla por 10 e 14 dias. Esse estudo estabeleceu que a terapia tripla de 10 dias foi equivalente à terapia tripla de 14 dias na erradicação de *H. pylori*.

Taxas de erradicação de *H. pylori* – Terapia tripla (claritromicina/lansoprazol/amoxicilina) Porcentagem de pacientes curados [Intervalo de confiança de 95%] (número de pacientes)

Estudo	Duração	Terapia Tripla Análise Avaliável[*]	Terapia Tripla Análise por intenção de tratamento[#]
M93-131	14 dias	92[†] [80,0-97,7] (n = 48)	86[†] [73,3-93,5] (n = 55)
M95-392	14 dias	86[‡] [75,7-93,6] (n = 66)	83[‡] [72,0-90,8] (n = 70)
M95-399	14 dias	85 [77,0-91,0] (n = 113)	82 [73,9-88,1] (n = 126)
	10 dias	84 [76,0-89,8] (n = 123)	81 [73,9-87,6] (n = 135)

[*] Com base em pacientes avaliáveis com úlcera duodenal confirmada (ativa ou dentro de um ano) e infecção por *H. pylori* na visita basal definida com pelo menos dois de três testes endoscópicos positivos de CLOtest® (Delta West LTD., Bentley, Austrália), histologia, e/ou cultura. Os pacientes eram incluídos na análise se concluíssem o estudo. Além disso, se os pacientes saíssem do estudo devido a um evento adverso relacionado ao medicamento em estudo, eles eram incluídos na análise como falhas de terapia avaliáveis.

[#] Os pacientes eram incluídos na análise se tivessem infecção de *H. pylori* documentada na

visita basal como definido acima e tivessem úlcera duodenal confirmada (ativa ou dentro de um ano). Todas as desistências foram incluídas como falha da terapia.
† ($p < 0,05$) *versus* terapia dupla de claritromicina/lansoprazol e lansoprazol/amoxicilina.
‡ ($p < 0,05$) *versus* terapia dupla de claritromicina/amoxicilina.
O intervalo de confiança de 95% para a diferença nas taxas de erradicação, 10 dias menos 14 dias, é (- 10,5; 8,1) na análise avaliável e (-9,7; 9,1) na análise por intenção de tratamento.

O 3º Consenso de Maastrich (1), o Consenso Latino-americano (2) e o Consenso Brasileiro (3) recomendam terapia antibiótica combinada nas patologias gastroduodenais associadas a infecção pelo *H. pylori*; recomendam também a combinação de fármacos com inibidor de bomba de prótons mais dois antibióticos, para atingir uma erradicação em torno de 90%.
Em um estudo retrospectivo, aberto e realizado na Faculdade de Medicina do ABC, foram incluídos 130 pacientes portadores de doença ulcerosa péptica (endoscopia digestiva alta) e com infecção por *Helicobacter pylori* diagnosticada pelos testes da urease, respiratório e histológico; todos sem tratamento prévio. Os pacientes foram tratados com lansoprazol (30mg), amoxicilina (1.000mg) e claritromicina (500mg) duas vezes ao dia por sete dias. Os índices de erradicação foram avaliados noventa dias após o tratamento. Noventa e quatro (94) pacientes completaram o estudo, sendo a média de idade 52,23 anos, 51,54% mulheres, 84,31% brancos, 37,69% tabagistas, 20,77% usuários de anti-inflamatórios não hormonais e 8,46% de etilistas. A endoscopia digestiva alta revelou: 78,46% de úlcera duodenal (UD) e 21,53% de úlcera gástrica (UG) (4UD: 1UG). O índice de erradicação por protocolo foi de 85,11% e por intenção de tratamento foi de 97%. Foram observados poucos efeitos colaterais. A terapia tríplice com lansoprazol, amoxicilina e claritromicina mostrou-se bem tolerada, com alto índice de erradicação, sendo uma boa alternativa para países em desenvolvimento (4).
No Brasil, foi realizado um estudo específico por Magalhães e colaboradores, com este medicamento, demonstrando sua eficácia (índices de erradicação de 90-95%) e segurança em uma população de risco com o *H. pylori* positivo (5).

Referências bibliográficas:

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun; 56(6):772-81.
2. Coelho LG, León-Barúa R, Quigley EM. Latin-American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). *Am J Gastroent.* 2000; 95(10):2688-91.
3. Coelho LG, Zaterka S; Federação Brasileira de Gastroenterologia e Núcleo Brasileiro para o Estudo do Helicobacter. Second Brazilian Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. *Arq Gastroenterol*. 2005 Apr-Jun;42(2):128-32.
4. Patrick Bellelis; Eliana Sueco Tibana Samano; Ricardo Cruz Nunes; Lia de Melo Ribeiro; Ethel Zimberg Chehter; Wilson Roberto Catapani. Eficácia do esquema tríplice na erradicação da Helicobacter pylori em região urbana desenvolvida de São Paulo. Sao Paulo Medical Journal Print version ISSN 1516-3180 Sao Paulo Med. J. vol.122 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2004

5. Magalhaes AFN, Carvalhaes A, Natan-Eisig J, et al. CagA status and *Helicobacter pylori* eradication among dispeptic patients. Gastroenterol Hepatol 2005; 28(8):441-4.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - 9th edition. Approved Standard. CLSI Document M07-A9, CLSI. 950 West Valley Rd, Suite 2500, Wayne, PA 19087, 2012.
7. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 23rd Informational Supplement, CLSI Document M100-S23, 2013.
8. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 11th edition. Approved Standard CLSI Document M02-A11, 2012.
9. CLSI. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Diffusion Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria - 2nd edition. CLSI document M45-A2, 2010.
10. Chaisson RE, et al. Clarithromycin and Ethambutol with or without Clofazimine for the Treatment of Bacteremic Mycobacterium avium Complex Disease in Patients with HIV Infection. AIDS. 1997;11:311-317.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

-lansoprazol

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

Mecanismos de ação

O lansoprazol é um benzimidazol substituído, uma categoria de substâncias antissecretoras que não apresentam propriedades anticolinérgicas ou antagonistas de receptores H_2 da histamina, mas que suprimem a secreção gástrica por inibição específica do sistema da enzima (H^+, K^+) ATPase, na superfície secretora das células parietais gástricas. O lansoprazol é primeiramente transferido para a região secretora de ácido das células parietais da mucosa gástrica e transformada na forma ativa através da reação de conversão por ácido. Este produto de reação combina com os grupos-SH do (H^+, K^+) ATPase que é localizado na região secretora de ácido e desempenha uma função na bomba de próton, suprimindo a atividade enzimática com objetivo de inibir a secreção de ácido. Como esse sistema enzimático é conhecido como a bomba ácida (de prótons), do interior das células parietais, lansoprazol é caracterizado como inibidor da bomba de ácido, ou bomba de prótons, do estômago, bloqueando o passo final da secreção ácida. Esse efeito é dose-dependente e leva à inibição da secreção ácida gástrica, tanto basal quanto estimulada, independentemente do estímulo. A inibição da secreção ácida gástrica persiste por até 36 horas após uma dose única. Assim, a meia-vida de eliminação plasmática de lansoprazol não reflete a duração da sua supressão da secreção ácida gástrica. As cápsulas contêm grânulos com cobertura entérica (lansoprazol é instável em meio ácido), de forma que a liberação e a absorção do fármaco iniciam-se somente no duodeno.

-Atividade inibitória da secreção ácido-gástrica

1. Para secreção ácido-gástrica estimulada pela pentagastrina:

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

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

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

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

5. Monitoramento do pH gástrico por 24 horas:
Através da administração oral de 30mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 dias consecutivos em adultos saudáveis ou em pacientes com úlcera duodenal em período de cicatrização, foi observada uma inibição importante na secreção ácido-gástrica durante o dia.

6. Monitoramento do pH esofágico inferior por 24 horas:
Através da administração oral de 30mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 a 9 dias consecutivos em pacientes com esofagite de refluxo, foi observada uma inibição importante do refluxo gastroesofágico.

-claritromicina
A claritromicina é um antibiótico semissintético do grupo dos macrolídeos. Exerce sua função antibacteriana através da sua ligação às subunidades ribossômicas 50S dos agentes patogênicos sensíveis, suprimindo-lhes a síntese proteica.
A claritromicina tem elevada atividade contra uma grande variedade de organismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios.
Esta é indicada, em associação com inibidores da secreção ácida, para a eliminação do *H. pylori*, resultando em diminuição da recidiva de úlceras pépticas (gástricas ou duodenais). Está demonstrado que 90 a 100% dos pacientes com úlcera péptica estão infectados por esse patógeno e que sua eliminação reduz o índice de recorrência destas úlceras, diminuindo assim a necessidade de terapêutica antissecretora de manutenção.

-amoxicilina
A amoxicilina é quimicamente conhecida como D-(-)-alfa-amino-p.-hidroxibenzil penicilina, uma aminopenicilina semissintética do grupo betalactâmico de antibióticos. Tem amplo espectro de atividade antibacteriana contra muitos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, agindo através da inibição da biossíntese do mucopeptídeo da parede celular.
A amoxicilina age rapidamente como bactericida e possui o perfil de segurança de uma penicilina. A amoxicilina é susceptível a degradação por betalactamases e, portanto, o

espectro de atividade deste medicamento não abrange os microrganismos que produzem essas enzimas.
Recentemente comprovou-se que a amoxicilina é altamente ativa contra o *H. pylori*, apresentando uma potente ação bactericida com raros casos de resistência bacteriana.

Efeito adjuntivo na erradicação do *Helicobacter pylori*
Através do uso concomitante com lansoprazol, foi observado um aumento na concentração tecidual do estômago tanto da amoxicilina quanto da claritromicina após administração oral (ratos).
A função do lansoprazol nesta terapia tripla incluindo a amoxicilina e a claritromicina é aumentar o pH intragástrico levando a uma melhora da atividade antibacteriana da amoxicilina e da claritromicina.

Propriedades Farmacocinéticas
-lansoprazol
Absorção
A absorção do lansoprazol é rápida, com C_{max} média ocorrendo aproximadamente 1,7 horas após a dose oral e a biodisponibilidade absoluta é de mais de 80%. Em indivíduos saudáveis, a meia-vida plasmática média (± DP) foi de 1,5 (± 1,0) horas. A C_{max} e a AUC são reduzidas em aproximadamente 50% a 70% caso o lansoprazol seja administrado 30 minutos após a refeição quando comparado com a condição de jejum. A refeição não exerce efeito significativo caso o lansoprazol seja administrado antes das refeições.

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

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

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

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

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

Pacientes com Insuficiência Renal
Em pacientes com insuficiência renal severa, a ligação às proteínas plasmáticas é reduzida em 1,0% a 1,5% após administração de 60mg de lansoprazol. Os pacientes com insuficiência renal apresentaram meia-vida de eliminação reduzida e redução na AUC total (livre ou ligada). Entretanto, a AUC para o lansoprazol livre no plasma não estava relacionada com o grau de insuficiência renal; e a C_{max} e a T_{max} (tempo para atingir a concentração máxima) não foram diferentes do que a C_{max} e T_{max} dos pacientes com função renal normal. Não é necessário qualquer ajuste na dose de lansoprazol em pacientes com disfunção renal.

Pacientes com Insuficiência Hepática
Em pacientes com vários distúrbios hepáticos crônicos, a meia-vida plasmática média foi prolongada de 1,5 horas para 3,2 a 7,2 horas. Um aumento de até 500% foi observado no estado de equilíbrio em pacientes com distúrbios hepáticos quando comparado a indivíduos saudáveis. Uma redução na dose de lansoprazol deve ser considerada em pacientes com insuficiência hepática severa.

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

-claritromicina
Absorção
A claritromicina é bem absorvida no trato gastrintestinal e estável em suco gástrico. A biodisponibilidade é aproximadamente de 55%. A ingestão de alimentos antes da tomada do comprimido pode retardar o início da absorção, mas não afeta a sua biodisponibilidade.

Distribuição
A claritromicina é largamente distribuída nos tecidos e fluidos biológicos, atinge altas concentrações na mucosa nasal, amígdalas e pulmões. A concentração é mais elevada nos

tecidos em comparação com a concentração encontrada no plasma. As mais altas concentrações teciduais da claritromicina foram usualmente encontradas no fígado e no pulmão, onde a relação tecido/plasma (T/P) alcança valores iguais a 10-20. Não há dados disponíveis sobre a penetração da claritromicina e seu metabólito ativo no fluido cérebro-espinhal. A claritromicina e o seu metabólito ativo são distribuídos no leite materno.
Ligação a proteínas: de 65 a 75%.
Tempo para atingir a concentração máxima ($T_{máx.}$): cerca de 2 a 3 horas.
Concentrações séricas de pico (*steady-state*): são alcançadas em 2 a 3 dias.
-claritromicina: 250mg a cada 12 horas – 1mcg/mL
500mg a cada 12 horas – 2 a 3mcg/mL
500mg a cada 8 horas – 3 a 4mcg/mL
-14-hidroxiclaritromicina: 250mg a cada 12 horas – 0,6mcg/mL
500mg a cada 8 a 12 horas – até 1mcg/mL
A concentração de claritromicina e do seu metabólito ativo 14-hidroxiclaritromicina, após a administração de dose de 500mg a cada 12 horas, é similar comparando-se pacientes com infecção por HIV e voluntários sadios.
As concentrações *steady-state* da claritromicina em indivíduos com insuficiência da função hepática não diferiram daquelas em indivíduos normais; entretanto, as concentrações de 14-hidroxiclaritromicina foram menores em indivíduos com insuficiência da função hepática. A formação reduzida de 14-hidroxiclaritromicina foi, pelo menos, parcialmente compensada pelo aumento no *clearance* renal da claritromicina em indivíduos com insuficiência da função hepática, quando comparados a indivíduos sadios.
A farmacocinética da claritromicina foi também alterada em indivíduos com insuficiência da função renal.
Doses de 500mg de claritromicina a cada 8 horas foram administradas em combinação a 40mg de omeprazol diários, a homens sadios adultos. Os níveis plasmáticos de claritromicina e 14-hidroxiclaritromicina foram aumentados pela administração concomitante de omeprazol. As concentrações de claritromicina no tecido gástrico e muco foram também aumentadas pela administração conjunta de omeprazol.

Biotransformação
A biotransformação hepática ocorre por 3 vias principais: desmetilação, hidroxilação e hidrólise. Há formação de 8 metabólitos. Um dos metabólitos, a 14-hidroxiclaritromicina, apresenta atividade antimicrobiana *in vitro* comparável à ação da claritromicina e pode apresentar uma ação sinérgica com claritromicina contra *Haemophilus influenzae*. Saturação do metabolismo envolve a desmetilação e hidroxilação e contribui para o aumento da meia-vida plasmática.
Meia-vida - Função renal normal:
-claritromicina: 250mg a cada 12 horas - 3 a 4 horas
500mg a cada 8 a 12 horas - 5 a 7 horas
-14-hidroxiclaritromicina: 250mg a cada 12 horas 5 a 6 horas
500mg a cada 8 a 12 horas: aproximadamente 7 a 9 horas
Função renal comprometida (depuração da creatinina inferior a 30mL/min):
-claritromicina: aproximadamente 22 horas
-14-hidroxiclaritromicina: aproximadamente 47 horas

Eliminação

Aproximadamente 20% da dose de 250mg de claritromicina administrada oralmente a cada 12 horas é excretada na urina na forma não modificada. Após uma dose de 500mg, 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%, tanto para doses de 250mg ou 500mg administradas a cada 12 horas.

-amoxicilina
Absorção
A amoxicilina é bem absorvida. Sua administração oral na dosagem de 3 vezes ao dia geralmente produz altos níveis plasmáticos, independentemente do momento da ingestão de alimentos.

Distribuição
A amoxicilina não é altamente ligada a proteínas plasmáticas; cerca de 18% do total da droga presente no plasma são ligados a proteínas. A amoxicilina se difunde rapidamente na maioria dos tecidos e líquidos corporais, com exceção do cérebro e da medula espinhal. A inflamação geralmente aumenta a permeabilidade das meninges às penicilinas, e isso pode ser aplicado à amoxicilina.

Excreção
A principal via de eliminação da amoxicilina são os rins. Cerca de 60% a 70% de amoxicilina são excretados inalterados pela urina durante as primeiras seis horas após a administração de uma dose padrão. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente uma hora.
A amoxicilina também é parcialmente eliminada pela urina, como ácido peniciloico inativo, em quantidades equivalentes a 10% a 25% da dose inicial.
A administração simultânea de probenecida retarda a excreção da amoxicilina.

Dados de Segurança Pré-Clínicos
-lansoprazol
Os dados pré-clínicos não revelaram quaisquer riscos para humanos com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de doses repetidas, toxicidade em reprodução e genotoxicidade.
Em dois estudos de carcinogenicidade em ratos, o lansoprazol produziu uma hiperplasia da célula ELC (célula tipo-enterocromafin) gástrica de maneira dose-relacionada e carcinoides da célula ELC associadas com hipergastrinemia devido a inibição da secreção ácida. Também foi observada metaplasia intestinal, assim como hiperplasia de Célula de *Leydig* e tumores de Célula de *Leydig* benigno. Após 18 meses de tratamento, foi observada atrofia retinal. Isto não foi observado em macacos, cães e camundongos. Nos estudos de carcinogenicidade em ratos foi observado hiperplasia de célula ELC gástrica dose-dependente assim como tumores hepáticos e adenoma da rede testicular (rete testis). A relevância clínica destes achados não é conhecida.

-claritromicina
Toxicologia (toxicidade aguda, subcrônica e crônica)

Estudos foram realizados em camundongos, ratos, cães e/ou macacos, com a administração oral de claritromicina, desde uma única dose oral até a administração oral diária por 6 meses consecutivos. Nenhum sinal de toxicidade foi observado, com doses muito superiores àquelas proporcionalmente terapêuticas em humanos. Os sinais clínicos com o emprego de doses tóxicas incluem vômitos, fraqueza, inapetência, dificuldade para ganhar peso, salivação, desidratação e hiperatividade. Nesses estudos com doses tóxicas em animais, o fígado foi o órgão-alvo primário. O desenvolvimento de hepatotoxicidade em todas as espécies foi detectado pela precoce elevação das concentrações séricas de fosfatase alcalina, aspartato e alanina transaminases, gama-glutamiltransferase e/ou desidrogenase lática.
A descontinuação do uso da droga geralmente resulta no retorno desses parâmetros específicos aos valores normais. O estômago, o timo e outros tecidos linfoides e os rins foram menos afetados em diversos estudos com doses tóxicas.

Farmacologia e toxicologia animal
A claritromicina é rápida e facilmente absorvida com cinética linear de dose, baixa ligação proteica e alto volume de distribuição. Sua meia-vida plasmática variou de 1 a 6 horas e foi dependente da espécie. Altas concentrações no tecido foram obtidas, mas um acúmulo negligenciável foi observado. O *clearance* fecal predominou. A hepatotoxicidade ocorreu em todas as espécies testadas (ex.: em ratos e macacos em doses 2 vezes maiores do que em cães em doses comparáveis à dose humana diária máxima, com base em mg/m^2). A degeneração rubular renal (calculada em regime mg/m^2) ocorreu em ratos em doses 2 vezes, em macacos em doses 8 vezes e em cães em doses 12 vezes maiores do que a dose diária humana máxima. A atrofia testicular (em regime de mg/m^2) ocorreu em ratos em doses 7 vezes, em cães em doses 3 vezes e em macacos em doses 8 vezes maiores do que a dose humana diária máxima. A opacidade da córnea (em regime de mg/m^2) ocorreu em cães em doses 12 vezes e em macacos em doses 8 vezes maiores do que a dose humana diária máxima. Depleção linfoide (em regime de mg/m^2) ocorreu em cães em doses 3 vezes e em macacos em doses 2 vezes maiores do que a dose humana diária máxima. Esses eventos adversos estiveram ausentes durante os estudos clínicos.

-amoxicilina
Os dados de segurança pré-clinicos não estão disponíveis para amoxicilina.

4. CONTRAINDICAÇÕES
-lansoprazol
O lansoprazol é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao lansoprazol ou a qualquer componente da fórmula. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.
O lansoprazol não deve ser coadministrado com atazanavir devido a uma redução significativa na exposição do atazanavir.
Usuários crônicos de bebidas alcoólicas podem apresentar um risco aumentado de doença do fígado se tomar uma dose maior que a dose recomendada (superdose).
Não é recomendado utilizar lansoprazol se estiver em uso de diazepam, de fenitoína e de varfarina, drogas metabolizadas no fígado.

-claritromicina

A claritromicina é contraindicada para o uso por pacientes com conhecida hipersensibilidade aos antibióticos macrolídeos e a qualquer componente da fórmula.
A administração concomitante de claritromicina com astemizol, cisaprida, pimozida e terfenadina está contraindicada, pois pode resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *Torsades de Pointes*.
A administração concomitante de claritromicina e alcaloides de *ergot* (ergotamina ou di-hidroergotamina) é contraindicada, pois pode resultar em toxicidade ao *ergot*.
A coadministração de claritromicina e midazolam oral é contraindicada (vide "**Interações Medicamentosas**").
A claritromicina não deve ser administrada a pacientes com histórico de prolongamento QT ou arritmia ventricular cardíaca, incluindo *Torsades de Pointes* (vide "**Advertências e Precauções**" e "**Interações medicamentosas**").
A claritromicina não deve ser indicada para pacientes com hipocalemia (risco de prolongamento do intervalo QT).
A claritromicina não deve ser usada em pacientes que sofrem de insuficiência hepática grave em combinação com insuficiência renal.
A claritromicina não deve ser utilizada concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) que são extensivamente metabolizados pela CYP3A4 (lovastatina ou sinvastatina), devido a um aumento no risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. A claritromicina (e outros inibidores fortes de CYP3A4) não deve ser utilizada em combinação com colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática (vide "**Advertências e Precauções**" e "**Interações Medicamentosas**").

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

-claritromicina
O uso prolongado de claritromicina, assim como com outros antibióticos, pode resultar na colonização por bactérias e fungos não sensíveis ao tratamento. Na ocorrência de superinfecção, uma terapia adequada deve ser estabelecida.
Recomenda-se precaução a pacientes com insuficiência renal severa. Disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas e hepatite hepatocelular e/ou colestática, com ou sem icterícia foram relatadas com claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser severa e é comumente reversível. Em alguns casos, relatou-se falência hepática com desfechos fatais e geralmente foram associados com doenças subjacentes sérias e/ou medicações concomitantes. A claritromicina deve ser descontinuada, imediatamente, se sinais e sintomas de hepatite ocorrerem, tais como, anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou sensibilidade abdominal.

Colite pseudomembranosa foi descrita para quase todos os agentes antibacterianos, incluindo macrolídeos, podendo sua gravidade variar de leve a risco de vida. Diarreia associada à *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo claritromicina, podendo sua gravidade variar de diarreia leve a colite fatal.
O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, o que pode levar à proliferação de *C. difficile*. CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentarem quadro de diarreia após o uso de antibiótico. Um minucioso histórico médico é necessário para o diagnóstico, já que a ocorrência de CDAD foi relatada ao longo de dois meses após a administração de agentes antibacterianos. Agravamento dos sintomas de miastenia grave foi relatado em pacientes recebendo terapia com claritromicina.
A claritromicina é excretada principalmente pelo fígado, devendo ser administrada com cautela a pacientes com função hepática alterada. Deve ser também administrada com precaução a pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal.
Colchicina: há relatos pós-comercialização de toxicidade por colchicina quando administrada concomitantemente com claritromicina, especialmente em pacientes idosos e com insuficiência renal. Óbitos foram reportados em alguns destes pacientes (vide "**Interações Medicamentosas**"). Se a administração de claritromicina e colchicina é necessária, os pacientes devem ser monitorados quanto à ocorrência de sintomas clínicos de toxicidade por colchicina. A dose de colchicina deve ser reduzida em todos os pacientes recebendo colchicina e claritromicina concomitantemente. A administração de claritromicina e colchicina é contraindicada para pacientes com insuficiência renal ou hepática (vide "**Contraindicações**") Recomenda-se precaução com relação à administração concomitante de claritromicina e triazolobenzodiazepínicos, tais como, o triazolam e o midazolam intravenoso (vide "**Interações Medicamentosas**").
Devido ao risco de prolongamento do intervalo de QT, claritromicina deve ser utilizada com precaução em pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca grave, hipomagnesemia, bradicardia (< 50bpm), ou quando é coadministrado com outro medicamento associado com tempo de prolongamento do intervalo de QT (vide "**Interações Medicamentosas**").
A claritromicina não deve ser utilizada em pacientes com prolongamento do intervalo de QT congênito ou documentado, ou história de arritmia ventricular (vide "**Contraindicações**").
No caso de reações de hipersensibilidade aguda severa, como anafilaxia, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, Síndrome DRESS (erupção cutânea associada ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos) e púrpura de *Henoch-Schönlein*, a terapia com claritromicina deve ser descontinuada imediatamente e um tratamento apropriado deve ser urgentemente iniciado. A claritromicina deve ser utilizada com cautela quando administrada concomitantemente com medicamentos indutores das enzimas do citocromo CYP3A4 (vide "**Interações Medicamentosas**").
Deve-se considerar a possibilidade de resistência bacteriana cruzada entre a claritromicina e os outros macrolídeos, como a lincomicina e a clindamicina
Agentes hipoglicemiantes orais/insulina: o uso concomitante da claritromicina com agentes hipoglicemiantes orais e/ou insulina pode resultar em hipoglicemia significante. Quando usada concomitantemente com certos medicamentos hipoglicemiantes, tais como, nateglinida, pioglitazona, repaglinida e rosiglitazona, a claritromicina pode estar envolvida na inibição das enzimas da CYP3A4 e então poderia causar hipoglicemia.

Recomenda-se monitoramento cuidadoso da glicose.
Anticoagulantes orais: existe um risco de hemorragia grave e elevações significativas na RNI (Razão Normalizada Internacional) e tempo de protrombina quando claritromicina é coadministrada com varfarina. A RNI e os tempos de protrombina devem ser frequentemente monitorados quando pacientes estiverem recebendo concomitantemente claritromicina e anticoagulantes orais.
Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas): o uso concomitante de lovastatina ou sinvastatina (vide "**Contraindicações**") é contraindicado, tendo em vista que estas estatinas são extensivamente metabolizadas pela CYP3A4 e o tratamento com claritrocimina aumenta a sua concentração plasmática, o que aumenta o risco de miopatia, incluindo a rabdomiólise.
Relatos de rabdomiólise foram recebidos de pacientes que tomaram claritromicina concomitante com estas estatinas. Se o tratamento com claritromicina não puder ser evitado, a terapia com lovastatina ou sinvastatina deve ser suspensa durante o curso do tratamento.
Precaução deve ser tomada quando a claritromicina for prescrita com estatinas. Em situações em que o uso concomitante da claritromicina com estatinas não pode ser evitado, recomenda-se prescrever a menor dose registrada de estatina. Pode ser considerado o uso de estatinas que não são dependentes do metabolismo da CYP3A4 (por exemplo, fluvastatina).

-amoxicilina
Antes de iniciar o tratamento com amoxicilina, deve-se fazer uma investigação cuidadosa das reações prévias de hipersensibilidade do paciente a penicilinas ou cefalosporinas. Sensibilidade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas é bem documentada. Há relatos de reações de hipersensibilidade (anafilactoides) graves e ocasionalmente fatais em pacientes sob tratamento com penicilinas. Essas reações são mais prováveis em indivíduos com histórico de hipersensibilidade a antibióticos betalactâmicos (vide **"Contraindicações"**). Se uma reação alérgica ocorrer, a amoxicilina deve ser descontinuada e deve ser instituída uma terapia alternativa.
Reações anafiláticas sérias podem exigir um tratamento de emergência imediato com adrenalina. Pode ser necessário o uso de oxigênio, esteroides intravenosos e manejo das vias aéreas, incluindo intubação.
Deve-se evitar a amoxicilina se houver suspeita de mononucleose infecciosa, já que a ocorrência de *rashes* eritematosos (mobiliformes) após o uso de amoxicilina tem sido associada a esta condição.
O uso prolongado também pode, ocasionalmente, resultar em super crescimento de microrganismos não sensíveis.
Colite pseudomembranosa tem sido relatada com o uso de antibióticos e a gravidade pode variar de leve a grave (risco de vida). Portanto, é importante considerar o diagnóstico em pacientes que desenvolveram diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser avaliado.
Deve-se ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal (vide **"Posologia e Modo de Usar"**).
Muito raramente se observou cristalúria em pacientes com redução do débito urinário e que estavam predominantemente em terapia parenteral. Durante a administração de altas doses

de amoxicilina, é aconselhável manter ingestão hídrica e débito urinário adequados a fim de reduzir a possibilidade de cristalúria por amoxicilina (vide **"Superdose"**).
Casos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (INR aumentada) têm sido relatados em pacientes que receberam amoxicilina e anticoagulantes orais. Deve ser realizada monitorização apropriada quando anticoagulantes são prescritos concomitantemente. Ajustes na dose de anticoagulantes orais podem ser necessários para manter o nível desejado de anticoagulação.

Gravidez e lactação
-lansoprazol
Estudos em animais não mostraram potencial teratogênico. Entretanto, não existem estudos adequados ou bem controlados na gestação humana. O lansoprazol deve ser administrado com cautela durante a gravidez apenas quando necessário. Não é conhecido se lansoprazol é excretado no leite materno. A amamentação deve ser evitada caso a administração de lansoprazol seja necessária para a mãe.

-claritromicina
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.
Os benefícios e os riscos da utilização de claritromicina na mulher grávida devem ser ponderados pelo médico, principalmente durante os três primeiros meses da gravidez.
Foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico da claritromicina, através de sistemas de testes com microssomas hepáticos de ratos ativados e não ativados (*Ames Test*).
Os resultados desses estudos não evidenciaram nenhum potencial mutagênico para concentrações iguais ou menores a 25mcg de claritromicina, por placa de Petri. Numa concentração de 50mcg a droga foi tóxica para todas as raças testadas.
A segurança do uso de claritromicina durante o aleitamento materno não está também estabelecida. A claritromicina é excretada pelo leite materno.

-amoxicilina
A segurança da utilização de amoxicilina na gravidez não foi estabelecida por estudos controlados em mulheres grávidas. Os estudos de reprodução realizados avaliaram o uso da amoxicilina em camundongos e ratos em doses até dez vezes maiores que as indicadas para seres humanos e não revelaram nenhuma evidência de danos na fertilidade ou prejuízo aos fetos relacionados à medicação. Se for necessário o tratamento com antibióticos durante a gravidez, a amoxicilina pode ser considerada apropriada quando os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais associados ao medicamento.
A amoxicilina pode ser administrada durante a lactação. Com exceção do risco de sensibilidade relacionada à excreção de quantidades mínimas de amoxicilina pelo leite materno, não existem efeitos nocivos conhecidos para o bebê lactente.
O lansoprazol + claritromicina + amoxicilina, deve ser administrado com cautela em mulheres grávidas e durante a amamentação.
Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais
Idosos
-lansoprazol: deve-se ter cautela quando o lansoprazol for administrado a indivíduos idosos com disfunção hepática.

-claritromicina: pode ser utilizada em indivíduos idosos com função renal normal nas doses habitualmente recomendadas para o adulto. A dose deve ser ajustada em pacientes idosos com comprometimento renal grave.

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

Crianças
Apesar de alguns estudos clínicos demonstrarem eficácia e segurança do uso desse medicamento em crianças e adolescentes, não há consenso do seu uso nessa faixa etária.
Este medicamento não é recomendado para menores de 12 anos.

Insuficiência renal
-lansoprazol: não é necessário qualquer ajuste na dose de lansoprazol em pacientes com disfunção renal.
-claritromicina: não deve ser usada em pacientes que sofrem de insuficiência hepática grave em combinação com insuficiência renal. A claritromicina (e outros inibidores fortes de CYP3A4) não deve ser utilizada em combinação com colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática (vide "**Advertências e Precauções**" e "**Interações Medicamentosas**").
-amoxicilina: Na insuficiência renal, a excreção do antibiótico será retardada e, dependendo do grau de insuficiência, pode ser necessário reduzir a dose diária total, de acordo com o seguinte esquema:
Adultos e crianças acima de 40Kg:
Insuficiência leve (*clearance* de creatinina maior do que 30mL/min): nenhuma alteração na dose;
Insuficiência moderada (*clearance* de creatinina 10 a 30mL/min): máximo 500mg, duas vezes ao dia;
Insuficiência grave (*clearance* de creatinina menor do que 10mL/min): máximo 500mg uma vez ao dia.

Uso em pacientes com disfunção hepática
-lansoprazol: não é necessário ajuste da dose inicial para portadores de disfunção hepática leve a moderada. No entanto, uma redução na dose deve ser considerada em pacientes com insuficiência hepática severa.

-claritromicina: é excretada principalmente pela fígado, devendo ser administrada com cautela em pacientes com função hepática alterada. A claritromicina não deve ser usada em pacientes que sofrem de insuficiência hepática grave em combinação com insuficiência

renal ou em combinação com colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática (vide "**Advertências e Precauções**" e "**Interações Medicamentosas**").

-**amoxicilina:** não é necessário ajuste na dose.

Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Este medicamento pode causar tontura e fadiga, nessas condições, a capacidade de reação pode estar diminuída.

Deve-se evitar dirigir veículos e operar máquinas.

Sensibilidade cruzada

Deve-se considerar a possibilidade de resistência bacteriana cruzada entre a claritromicina e os outros macrolídeos, como a lincomicina e a clindamicina.

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

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

-lansoprazol

O lansoprazol é metabolizado pelo sistema do citocromo P_{450}. Estudos clínicos mostraram que lansoprazol não tem interações clínicas com varfarina, antipirina, indometacina, aspirina, ibuprofeno, fenitoína, prednisona, antiácidos a base de hidróxido de alumínio e magnésio, ou diazepam, em indivíduos saudáveis. Quando lansoprazol é administrado concomitantemente com teofilina, um pequeno aumento (10%) na depuração de teofilina foi observado. Devido à pequena magnitude e à direção desse efeito sobre a depuração da teofilina, dificilmente esta interação representará preocupação do ponto de vista clínico. Mesmo assim, os pacientes devem ser monitorados, pois alguns casos individuais podem necessitar de titulação adicional da dose de teofilina, quando lansoprazol for iniciado ou interrompido, para assegurar níveis sanguíneos clinicamente efetivos. Administração concomitante de lansoprazol e sucralfato retarda a absorção de lansoprazol e reduz sua biodisponibilidade em aproximadamente 30%. Portanto, lansoprazol deve ser tomado pelo menos 30 minutos antes do sucralfato. Não há diferença estatisticamente significante no C_{max} quando lansoprazol é administrado uma hora após preparados antiácidos com hidróxido de alumínio e magnésio.

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

Ocorreram as seguintes alterações nos valores laboratoriais, com possíveis importâncias clínicas:

Foram relatadas como eventos adversos: Testes da função hepática anormais, transaminase glutâmico oxalacética (TGO ou aspartato aminotransferase) aumentada, transaminase glutâmico pirúvica (TGP ou alanina aminotransferase) aumentada, creatinina aumentada, fosfatase alcalina aumentada, globulinas aumentadas, gama-glutamiltranspeptidase (GGTP) aumentada, células brancas aumentadas/diminuídas/anormais, taxa AG anormal, células vermelhas, bilirrubinemia, eosinofilia, hiperlipemia anormais, eletrólitos aumentados/diminuídos, plaquetas aumentadas/diminuídas/anormais e níveis de gastrina aumentados. Nos estudos com placebo controlado, quando a transaminase glutamino

oxalacética (TGO ou aspartato aminotransferase) e a transaminase lutâmico pirúvica (TGP ou alanina aminotransferase) foram avaliadas, 0,4% (1/250) dos pacientes recebendo placebo e 0,3% (2/795) dos pacientes recebendo lansoprazol apresentaram elevações enzimáticas 3 vezes acima do limite superior da normalidade ao final do tratamento. Nenhum destes pacientes relatou icterícia a qualquer momento do estudo.

-claritromicina
O uso dos seguintes medicamentos é estritamente contraindicado, devido à gravidade dos efeitos causados pelas possíveis interações medicamentosas:

-Cisaprida, pimozida, astemizole e terfenadina: foram relatados aumentos dos níveis de cisaprida em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e cisaprida. Isto pode resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *Torsades de Pointes*.
Efeitos semelhantes foram observados em pacientes tratados concomitantemente com claritromicina e pimozida (vide "**Contraindicações**").
Foi relatado que os macrolídeos alteram o metabolismo da terfenadina resultando no aumento do nível desta substância que, ocasionalmente, foi associado a arritmias cardíacas, tais como prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *Torsades de Pointes* (vide "**Contraindicações**"). Em um estudo com 14 voluntários sadios, o uso concomitante de claritromicina e terfenadina resultou em um aumento de duas a três vezes nos níveis séricos do metabólito ácido da terfenadina e em prolongamento do intervalo QT, que não levou a qualquer efeito clínico detectável. Efeitos similares têm sido observados com o uso concomitante de astemizol e outros macrolídeos.

-Alcaloides de *ergot*: estudos de pós-comercialização indicaram que a coadministração de claritromicina com ergotamina ou di-hidroergotamina foi associada com toxicidade aguda de *ergot*, caracterizada por vasoespasmos e isquemia das extremidades e outros tecidos, inclusive sistema nervoso central. A administração concomitante de claritromicina com alcaloides de *ergot* é contraindicada (vide "**Contraindicações**").

Efeitos de outros medicamentos na terapia com claritromicina
Fármacos indutores da CYP3A4 como, por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e erva de São João, podem induzir o metabolismo da claritromicina. Isto pode resultar em níveis subterapêuticos de claritromicina, levando a uma eficácia reduzida. Por isso, deve-se monitorar esses medicamentos na corrente sanguínea devido a um possível aumento dessas substâncias devido à inibição da CYP3A pela claritromicina.
A administração concomitante de claritromicina e rifabutina resultou em um aumento de rifabutina e diminuição dos níveis sanguíneos de claritromicina juntamente com risco aumentado de uveíte.
Os seguintes medicamentos sabidamente alteram ou são suspeitos de alterar a concentração de claritromicina na circulação sanguínea.

Ajustes posológicos da dose de claritromicina ou a adoção de tratamento alternativo devem ser considerados:

-Efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina: fortes indutores do metabolismo do citocromo P_{450}, tais como efavirenz, nevirapina, rifampicina, rifabutina e rifapentina podem acelerar o metabolismo da claritromicina e, portanto, diminuir os níveis plasmáticos desta substância, e aumentar os níveis de 14(R) hidroxi-claritromicina (14-OH-claritromicina), um metabólito que também é microbiologicamente ativo. Uma vez que as atividades microbiológicas da claritromicina e da 14-OH-claritromicina são diferentes para diferentes bactérias, o efeito terapêutico pretendido pode ser prejudicado durante a administração concomitante de claritromicina e indutores enzimáticos.

-Etravirina: este fármaco diminuiu a exposição à claritromicina; no entanto, as concentrações do metabólito ativo, 14-OH-claritromicina foram aumentadas. Devido este metabólito ter atividade reduzida contra o *Mycobacterium avium complex* (MAC), a atividade em geral contra este patógeno pode estar alterada; portanto, para o tratamento do MAC, alternativas à claritromicina devem ser consideradas.

-Fluconazol: a administração concomitante de fluconazol 200mg diariamente e claritromicina 500mg duas vezes por dia a 21 voluntários sadios conduziu a um aumento na concentração mínima média no *steady-state* de claritromicina (C_{min}) e da área sob a curva (AUC), de 33% e 18%, respectivamente. As concentrações no *steady-state* do metabólito ativo 14-OH-claritromicina não foram significativamente afetadas pela administração concomitante de claritromicina e fluconazol. Não é necessário ajuste posológico da dose de claritromicina.

-Ritonavir: um estudo farmacocinético demonstrou que a administração concomitante de 200mg de ritonavir a cada 8 horas e 500mg de claritromicina a cada 12 horas resultou em acentuada inibição do metabolismo da claritromicina. O $C_{máx}$ da claritromicina aumentou 31%, o C_{min} aumentou 182% e AUC aumentou 77% com a administração concomitante de ritonavir. Foi observada uma completa inibição da formação do metabólito 14-OH-claritromicina. Devido à grande janela terapêutica da claritromicina, não é necessária a redução de dose em pacientes com função renal normal. Entretanto, em pacientes com disfunção renal, os seguintes ajustes deverão ser considerados: para pacientes com *clearance* de creatinina entre 30 e 60mL/min, a dose de claritromicina deve ser reduzida em 50%, resultando em uma dose máxima de 500mg ao dia. A claritromicina não deve ser administrada a pacientes com doses de claritromicina maiores que 1g/dia não devem ser administradas concomitantemente com ritonavir.
Ajustes similares de dose devem ser considerados em pacientes com redução da função renal quando ritonavir é utilizado como um potencializador farmacocinético com outros inibidores de protease, incluindo atazanavir e saquinavir.

Efeitos da claritromicina na terapia com outros medicamentos:
-Antiarrítmicos: há relatos de pós-comercialização de casos de *Torsades de Pointes*, que ocorreram com o uso concomitante de claritromicina e quinidina ou disopiramida. Eletrocardiogramas devem ser monitorados para o prolongamento de QTc durante a coadministração de claritromicina e antiarrítmicos. Os níveis séricos destes medicamentos devem ser monitorados durante a terapia com claritromicina.

-Interações relacionadas à CYP3A4: a coadministração de claritromicina (inibidora da enzima CYP3A) e de um fármaco metabolizado principalmente por CYP3A pode estar associada à elevação da concentração do fármaco, podendo aumentar ou prolongar os efeitos terapêuticos e adversos do medicamento associado. A claritromicina deve ser usada com cuidado em pacientes recebendo tratamento com drogas conhecidas por serem substratos da enzima CYP3A, principalmente se este substrato possuir uma margem de segurança estreita (ex. carbamazepina) e/ou se o substrato for totalmente metabolizado por esta enzima. Ajustes de dose devem ser considerados, e quando possível, as concentrações séricas das drogas metabolizadas pela CYP3A devem ser cuidadosamente monitoradas em pacientes que estejam recebendo claritromicina concomitantemente.
As seguintes substâncias são sabidamente ou supostamente metabolizadas pela mesma isoenzima CYP3A. São exemplos, mas não se resume a: anticoagulantes orais (ex. varfarina), alcaloides do *ergot*, alprazolam, astemizol, carbamazepina, cilostazol, cisaprida, metilprednisolona, omeprazol, pimozida, quinidina, sildenafila, sinvastatina, terfenadina, triazolam, tacrolimus, lovastatina, disopiramida, midazolam, ciclosporina, vimblastina e rifabutina. Substâncias que interagem por mecanismos semelhantes através de outras isoenzimas dentro do sistema citocromo P_{450} incluem a fenitoína, teofilina e valproato.

-Omeprazol: claritromicina (500mg a cada 8 horas) foi administrada concomitantemente com omeprazol (40mg por dia) em indivíduos adultos sadios. No *steady-state*, as concentrações plasmáticas de omeprazol aumentaram ($C_{máx}$, AUC_{0-24} e $T_{1/2}$ tiveram aumento de 30%, 89% e 34%, respectivamente) com a administração concomitante de claritromicina. A média do pH gástrico em 24 horas foi de 5,2 quando o omeprazol foi administrado isoladamente, e 5,7 quando foi coadministrado com claritromicina.

-Sildenafila, tadalafila e vardenafila: cada um destes inibidores da fosfodiesterase é metabolizado, pelo menos em parte, pela CYP3A, que pode ser inibida pela administração concomitante de claritromicina. A coadministração de claritromicina com sildenafila, vardenafila ou tadalafila pode resultar no aumento da exposição de inibidores da fosfodiesterase. Uma redução na dose de sildenafila, vardenafila ou tadalafila deve ser considerada quando estas são administradas concomitantemente com claritromicina.

-Teofilina, carbamazepina: resultados de estudos clínicos revelaram que existe um aumento ligeiro, mas estatisticamente significativo ($p \leq 0,05$), nos níveis circulantes de teofilina ou de carbamazepina, quando algum destes medicamentos é administrado concomitantemente com a claritromicina.

-Tolterodina: a principal rota metabólica da tolterodina é via isoforma 2D6 do citocromo P_{450} (CYP2D6). No entanto, em uma amostra da população desprovida de CYP2D6, o metabolismo da tolterodina é através da CYP3A. Nesta população, a inibição da CYP3A resulta em um aumento significativo da concentração sérica de tolterodina. Uma redução na dose de tolterodina pode ser necessária na presença de inibidores de CYP3A, assim como a redução nas doses de claritromicina em populações com deficiência no metabolismo da CYP2D6.

-Benzodiazepínicos (ex. alprazolam, midazolam, triazolam): quando midazolam é coadministrado via oral ou intravenosa com claritromicina comprimidos (500mg duas vezes

por dia), a AUC do midazolam apresenta um aumento de 7 e 2,7 vezes, respectivamente. A administração concomitante de midazolam com claritromicina deve ser evitada. Se midazolam via intravenosa for administrado concomitantemente com claritromicina, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado para permitir um ajuste de dose adequado. As mesmas precauções devem ser tomadas para outros benzodiazepínicos metabolizados pela CYP3A, incluindo triazolam e alprazolam.
Para benzodiazepínicos, cuja eliminação não depende da CYP3A (temazepam, nitrazepam, lorazepam), a ocorrência de interação medicamentosa é improvável. Há relatos pós-comercialização de interações medicamentosas e de efeitos no sistema nervoso central (p. ex. sonolência e confusão) devido ao uso concomitante de claritromicina e triazolam. Sugere-se monitorar pacientes que apresentarem aumento dos efeitos farmacológicos no sistema nervoso central.

Outras interações medicamentosas:
-Colchicina: a colchicina é um substrato para CYP3A e para o transportador de efluxo, P-glicoproteína (Pgp). A claritromicina e outros macrolídeos são inibidores conhecidos da CYP3A e Pgp. Quando claritromicina e colchicina são administradas concomitantemente, a inibição da Pgp e/ou da CYP3A pela claritromicina pode levar a um aumento da exposição à colchicina. Os pacientes devem ser monitorizados quanto a sintomas clínicos de toxicidade por colchicina (vide "**Advertências e Precauções**").

-Digoxina: acredita-se que a digoxina seja um substrato da proteína transportadora de efluxo, P-glicoproteína (Pgp). A claritromicina é um inibidor conhecido de Pgp. Quando claritromicina e digoxina são administradas concomitantemente, a inibição de Pgp pela claritromicina pode elevar a exposição à digoxina. Em estudos pós-comercialização foram relatadas concentrações séricas elevadas de digoxina em pacientes recebendo claritromicina e digoxina concomitantemente. Alguns pacientes apresentaram fortes sinais de intoxicação por digoxina, incluindo arritmias potencialmente fatais. As concentrações séricas de digoxina devem ser atentamente monitoradas quando pacientes estão recebendo digoxina e claritromicina simultaneamente.

-Zidovudina: a administração simultânea de comprimidos de claritromicina e zidovudina a pacientes adultos infectados pelo HIV pode resultar na diminuição das concentrações de zidovudina no *steady-state*. Devido a aparente interferência da claritromicina com a absorção de zidovudina administrada via oral, esta interação pode ser amplamente evitada através do escalonamento das doses de claritromicina e zidovudina em um intervalo de 4 horas entre cada medicamento.

-Fenitoína e valproato: há relatos publicados ou espontâneos de interações entre inibidores da CYP3A4, incluindo a claritromicina, com medicamentos que não são sabidamente metabolizadas por esta enzima (p. ex. fenitoína e valproato). Quando esses fármacos são administrados juntamente com a claritromicina, é recomendada a determinação dos níveis sanguíneos destes medicamentos. Foi relatado aumento nestes níveis.

Interações medicamentosas bidirecionais

-Atazanavir: tanto a claritromicina quanto o atazanavir são substratos e inibidores da CYP3A, e há evidência de interação medicamentosa bidirecional entre tais medicamentos. A coadministração de claritromicina (500mg duas vezes ao dia) com atazanavir (400mg uma vez por dia) resultou em aumento de duas vezes na exposição à claritromicina, decréscimo de 70% na exposição à 14-OH-claritromicina e aumento de 28% na AUC do atazanavir. Devido à ampla janela terapêutica da claritromicina, pacientes com função renal normal não necessitam reduzir a dose desta medicação. Para pacientes com função renal moderada (*clearance* de creatinina entre 30 e 60mL/min), a dose de claritromicina deverá ser reduzida em 50%, resultando na dose máxima de 500mg ao dia. . Doses de claritromicina superiores a 1000mg por dia não devem ser administradas concomitantemente com inibidores de protease. Bloqueadores de canais de cálcio: deve-se ter precaução ao administrar concomitantemente claritromicina e bloqueadores de canais de cálcio metabolizados por CYP3A4 (ex. verapamil, anlodipino, diltiazem) devido ao risco de hipotensão. As concentrações plasmáticas de claritromicina e dos bloqueadores de canais de cálcio podem aumentar devido à interação. Hipotensão, bradiarritmia e acidose lática têm sido observadas em pacientes tomando claritromicina e verapamil concomitantemente.

-Itraconazol: tanto a claritromicina quanto o itraconazol são substratos e inibidores da CYP3A, levando a uma interação medicamentosa bidirecional. A claritromicina pode levar ao aumento nos níveis plasmáticos de itraconazol, enquanto o itraconazol pode aumentar os níveis plasmáticos da claritromicina. Pacientes utilizando concomitantemente itraconazol e claritromicina devem ser monitorados cuidadosamente quanto a sinais ou sintomas de aumento ou prolongamento dos efeitos farmacológicos.

-Saquinavir: tanto a claritromicina quanto o saquinavir são substratos e inibidores da CYP3A, e há evidência de interação medicamentosa bidirecional entre tais medicamentos. A administração concomitante de claritromicina (500mg 2x/dia) e saquinavir (cápsulas gelatinosas moles, 1200mg três vezes ao dia) a 12 voluntários sadios resultou em valores de AUC e $C_{máx}$ de saquinavir, no *steady-state*, de 177% e 187%, respectivamente, superiores aos valores observados com a administração de saquinavir isoladamente. Os valores de AUC e $C_{máx}$ de claritromicina foram aproximadamente 40% maiores do que os valores observados quando claritromicina é administrada isoladamente. Não é necessário ajuste de dose quando os dois medicamentos, nas doses e nas formulações estudadas, são coadministrados por um período limitado de tempo. Os dados obtidos nos estudos de interações medicamentosas utilizando-se cápsula gelatinosa mole podem não representar os efeitos decorrentes da utilização de cápsula gelatinosa dura. Os dados obtidos nos estudos de interações medicamentosas utilizando-se saquinavir isoladamente podem não representar os efeitos decorrentes da terapia conjunta de saquinavir e ritonavir. Quando saquinavir é coadministrado com ritonavir, recomenda-se atenção para os potenciais efeitos do ritonavir na terapia com claritromicina (vide "**Interações Medicamentosas – ritonavir**").

-amoxicilina

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

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

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

Alteração em exames laboratoriais
-lansoprazol
Não há dados de alteração em exames laboratoriais para lansoprazol.

-claritromicina
Ocorreram as seguintes alterações nos valores laboratoriais, com possíveis importâncias clínicas:
Hepáticas: valores elevados de alanina aminotransferase (TGP), aspartato aminotransferase (TGO), gama-glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina, desidrogenase láctica (LDH) e bilirrubina total [ocorrência < 1%].
Hematológicas: valores diminuídos de células sanguíneas brancas (WBC) [ocorrência < 1%] e elevação do tempo de protrombina [ocorrência 1%].
Renais: valores elevados de nitrogênio ureico do sangue (BUN) [ocorrência 4%] e de creatinina sérica [ocorrência < 1%].
Os dados de GGT, fosfatase alcalina e tempo de protrombina foram obtidos somente de estudos em adultos.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30ºC). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.
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 prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características físicas:
-*Cápsula lansoprazol:* Cápsula gelatinosa de cor branca e azul.
-*Comprimido claritromicina:* Comprimido revestido oblongo de cor branca.
-*Cápsula amoxicilina:* Cápsula gelatinosa de cor rosa e azul.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar
Este medicamento deve ser administrado por via oral. As cápsulas de lansoprazol devem ser ingeridas inteiras, sem mastigar para preservar a cobertura entérica dos grânulos.

Posologia
O esquema terapêutico recomendado, para as indicações a que o produto se propõe, é de 1 cápsula de lansoprazol 30mg, uma vez ao dia, administrada durante 1 a 2 semanas, conforme orientação médica. Após o uso de lansoprazol, iniciar o esquema tríplice específico com 1 cápsula de lansoprazol 30mg, 1 comprimido revestido de claritromicina 500mg e 2 cápsulas de amoxicilina 500mg, todos ingeridos a cada 12 horas, ou seja, pela manhã e à noite, em jejum, durante 7 dias ou conforme orientação médica. Pode-se também utilizar 1 cápsula de lansoprazol 30mg, por 1 a 2 semanas e após o esquema de eliminação do *H. pylori*, para complementação do tratamento e cicatrização da úlcera péptica.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Este medicamento pode causar algumas reações indesejáveis. Caso o paciente tenha uma reação alérgica, deve parar de tomar o medicamento e informar o médico o aparecimento de reações indesejáveis.

-**Reação comum (>1/100 e < 1/10):**
-**lansoprazol:** diarreia, constipação, tontura, náusea, cefaleia, dores abdominais, flatulência e dispepsia, fadiga, mialgia, *rush* cutâneo, vômito com exceção dos pacientes sendo tratados para erradicação de infecção de *Helicobacter pylori*, se a diarreia persistir, a administração de lansoprazol deve ser descontinuada, devido a possibilidade de colite microscópica com engrossamento do feixe de colágeno ou infiltração de células infamatórias observadas na submucosa do intestino grosso. Na maioria dos casos, os sintomas de colite microscópica se resolvem após a descontinuação do tratamento com lansoprazol.
-**claritromicina:** insônia, disguesia, cefaleia, paladar alterado, diarreia, vômito, dispepsia, náusea, dor abdominal, teste de função hepática anormal, *rash*, hiperidrose.
-**amoxicilina:** diarreia, náusea e *rash* cutâneo.

-**Reação incomum (>1/1000 e < 1/100):**
-**lansoprazol:** anorexia, boca seca, eructação, agitação, sonolência, insônia, ansiedade, mal-estar, glossite, edema de faringe, *rash*, elevação de TGO e TGP.
-**claritromicina:** candidíase, gastroenterite, infecção vaginal, leucopenia, hipersensibilidade, anorexia, diminuição do apetite, ansiedade, tontura, sonolência, tremor, vertigem, deficiência auditiva, tinido, eletrocardiograma QT prolongado, palpitações, epistaxe, doença do refluxo gastroesofágico, gastrite, proctalgia, estomatite, glossite, constipação, boca seca, eructação, flatulência, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase aumentadas, prurido, urticária, mialgia, astenia.
-**amoxicilina:** vômito, urticária e prurido.

-**Reação rara (>1/10.000 e < 1/1000):**
-**lansoprazol:** candidíase do esôfago, pancreatite, petéquias, púrpura, perda de cabelo, eritema multiforme, Síndrome de *Stevens-Johnson*, depressão, alucinações, confusão,

vertigens, parestesia, tremores, hepatite, icterícia, nefrite intersticial, trombocitopenia, eosinofilia, pancitopenia, agranulocitose, anemia, leucopenia, edema de mãos e pernas, taquicardia, angina, mialgia, artralgia, perturbações do paladar e visuais, febre, hiperhidrose, broncoespasmo, impotência, angioedema, nefrite intersticial (com possível progressão para insuficiência renal).
-**claritromicina:** não há relatos de reações raras para este medicamento**.**
-**amoxicilina:** não há relatos de reações raras para este medicamento.

-**Reação muito rara (<1/10.000):**
-**lansoprazol:** colite, estomatite, língua preta, agranulocitose, ginecomastia, galactorreia, choque anafilático, mal estar geral, aumento dos níveis de colesterol e de triglicérides, necrólise epidérmica tóxica, elevação da fosfatase alcalina.
-**claritromicina:** não há relatos de reações muito raras para este medicamento.
-**amoxicilina:** leucopenia reversível (incluindo neutropenia grave ou agranulocitose), trombocitopenia reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina; como com outros antibióticos, reações alérgicas graves, incluindo edema angioneurótico, anafilaxia (vide "**Advertências e Precauções**"), doença do soro e vasculite por hipersensibilidade. Em caso de reação de hipersensibilidade, deve-se descontinuar o tratamento; hipercinesia, vertigem e convulsões (podem ocorrer convulsões em pacientes com função renal prejudicada ou que usam altas doses); candidíase mucocutânea; colite associada a antibióticos (inclusive a pseudomembranosa e a hemorrágica), língua pilosa negra; hepatite e icterícia colestásica; aumento moderado de AST e/ou ALT (o significado desse aumento ainda não está claro); reações cutâneas com eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa e exantema pustuloso generalizado agudo; nefrite intersticial e cristalúria (vide "**Superdose**").

-**Reações de frequência desconhecida (não podem ser estimadas pelos dados disponíveis)**
-**lansoprazol:** não há relatos de reações com frequência desconhecida para este medicamento.
-**claritromicina:** colite pseudomembranosa, erisipela, eritrasma, agranulocitose, trombocitopenia, reação anafilática, hipoglicemia, transtorno psicótico, estado de confusão, despersonalização, depressão, desorientação, alucinações, sonhos anormais, mania, convulsão, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia, surdez, *Torsades de Pointes*, taquicardia ventricular, hemorragia, pancreatite aguda, descoloração da língua e dos dentes, disfunção hepática, icterícia hepatocelular, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, *rash* com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome DRESS), acne, púrpura de *Henoch-Schönlein*, rabdomiólise*, miopatia, insuficiência renal e nefrite intersticial.
*em alguns relatos de rabdomiólise, a claritromicina foi administrada concomitantemente com outros medicamentos conhecidamente associados à rabdomiólise, tais como, as estatinas, fibratos, colchicina e alopurinol.
-**amoxicilina:** não há relatos de reações com frequência desconhecida para este medicamento.

-**Outras reações possíveis:**

-lansoprazol: lupus eritematoso cutâneo, hipomagnesemia, pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, prurido, elevação da LDH (lactato desidrogenase) e gama-GT ou valores anormais nos testes de função hepática.
-claritromicina: RNI aumentada, tempo de protrombina aumentado e cor da urina anormal.
Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Se o paciente ingerir uma dose muito grande deste medicamento acidentalmente, deve procurar um médico ou um centro de intoxicação imediatamente e levar a embalagem ou bula do medicamento, se possível. O apoio médico imediato é fundamental para adultos e crianças, mesmo se os sinais e sintomas de intoxicação não estiverem presentes.
-lansoprazol
Até o momento, não há informação disponível sobre superdose em humanos. Em ratos e camundongos, a administração oral de doses até 5000mg/kg (aproximadamente 250 vezes a dose em humanos), não resultou em morte de animais. O lansoprazol não é removido da circulação por hemodiálise.
-claritromicina
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
Efeitos gastrintestinais tais como náusea, vômitos e diarreia podem ser evidentes e sintomas de desequilíbrio de água/eletrólitos devem ser tratados sintomaticamente.
Observou-se a possibilidade de a amoxicilina causar cristalúria, que em alguns casos pode levar à insuficiência renal (vide **"Advertências e Precauções"**). A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise.

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

DIZERES LEGAIS
M.S. nº 1.0370. 0540
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

LABORATÓRIO
TEUTO BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA
CEP 75132-140 – Anápolis – GO
Indústria Brasileira





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