

# Pyloripac<sup>®</sup>

Medley Farmacêutica Ltda.

lansoprazol + claritromicina + amoxicilina

cápsula de liberação retardada + comprimido revestido +  
cápsula

30 mg + 500 mg + 500 mg

**PYLORIPAC®**

lansoprazol

claritromicina

amoxicilina

**APRESENTAÇÃO**

Cada blister contém: 2 cápsulas de liberação retardada de lansoprazol 30 mg, 2 comprimidos revestidos de claritromicina 500 mg e 4 cápsulas de amoxicilina 500 mg: embalagens com 7 blisters.

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de liberação retardada de lansoprazol contém:

lansoprazol ..... 30 mg

excipientes q.s.p. .... 1 cápsula

(amido, carbonato de magnésio, polimetacrílicocopolíacrilato de etila, dióxido de silício, dióxido de titânio, hidróxido de sódio, hiprolose, hipromelose, polissorbato 80, macrogol, povidona, sacarose, talco).

Cada comprimido revestido de claritromicina contém:

claritromicina ..... 500 mg

excipientes q.s.p. .... 1 comprimido

(amido, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, aroma de baunilha, hipromelose, macrogol).

Cada cápsula de amoxicilina contém:

amoxicilina tri-hidratada ..... 574 mg (correspondente a 500 mg de amoxicilina)

excipientes q.s.p. .... 1 cápsula

(celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio).

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é indicado para o tratamento 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 anti-secretora 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 500 mg duas vezes ao dia + lansoprazol a 30 mg duas vezes ao dia+ amoxicilina a 1 mg 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 gastro-duodenais 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 (30 mg), amoxicilina (1.000 mg) e claritromicina (500 mg) 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 o produto PYLORIPAC (Medley Farmacêutica), demonstrando sua eficácia (índices de erradicação de 90-95%) e segurança em uma população de risco com o *H. pylori* positivo (5).

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 triplice 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 dyspeptic 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**

#### Mecanismos de ação

O lansoprazol é primeiramente transferido para a região secretora de ácido das células parietais da mucosa gástrica e transformado na forma ativa através da reação de conversão por ácido. Este produto de reação combina com os grupos-SH do ( $H^+$ ,  $K^+$ ) ATPase que é localizado na região secretora de ácido e desempenha uma função na bomba de próton, suprimindo a atividade enzimática com objetivo de inibir a secreção de ácido.

- Atividade inibitória da secreção ácido-gástrica

1. Para secreção ácido-gástrica estimulada pela pentagastrina:

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

2. Para secreção ácido-gástrica estimulada pela insulina:

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

3. Para secreção ácido-gástrica noturna:

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

4. Para secreção ácido-gástrica de 24 horas:

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

5. Monitoramento do pH gástrico por 24 horas:

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

6. Monitoramento do pH esofágico inferior por 24 horas:

Através da administração oral de 30 mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 a 9 dias consecutivos em pacientes com esofagite de refluxo, foi observada uma inibição importante do refluxo gastroesofágico.

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

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

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

- **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 protéica.

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 anti-secretora de manutenção.

- **amoxicilina**

A amoxicilina é quimicamente conhecida como D-(-)-alfa-amino-p.-hidroxibenzil penicilina, uma aminopenicilina semi-sintética 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 beta-lactamases 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.

### **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 ( $\pm$  DP) foi de 1,5 ( $\pm$  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 protéica do lansoprazol é de 97%. A ligação às proteínas plasmáticas é constante acima da variação de concentrações de 0,05 a 5  $\mu$ g/mL.

#### **Metabolismo e Excreção**

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

### **Eliminação**

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

A farmacocinética do lansoprazol não se altera com doses múltiplas e não ocorre acúmulo.

### **Populações Especiais**

#### **Uso em idosos:**

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

#### **Pacientes pediátricos**

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

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

#### **Gênero**



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

### **Pacientes com Insuficiência Renal**

Em pacientes com insuficiência renal severa, a ligação às proteínas plasmáticas é reduzida em 1,0% a 1,5% após administração de 60 mg de lansoprazol. Os pacientes com insuficiência renal apresentaram meia-vida de eliminação reduzida e redução na AUC total (livre ou ligada). Entretanto, a AUC para o lansoprazol livre no plasma não estava relacionada com o grau de insuficiência renal; e a  $C_{max}$  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 graus de insuficiência hepática crônica, a meia-vida plasmática média foi prolongada de 1,5 horas para 3,2 a 7,2 horas. Um aumento de até 500% foi observado na AUC média no estado de equilíbrio em pacientes com distúrbios hepáticos quando comparado a indivíduos saudáveis. Uma redução na dose de lansoprazol deve ser considerada em pacientes com insuficiência hepática severa.

### **Raça**

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

- **claritromicina**

### **Absorção**

A claritromicina é bem absorvida no trato gastrointestinal 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 ( $T_{\text{máx.}}$ ):** cerca de 2 a 3 horas.

**Concentrações séricas de pico (*steady-state*):** são alcançadas em 2 a 3 dias.

- **claritromicina:** 250 mg a cada 12 horas – 1 mcg/mL

500 mg a cada 12 horas – 2 a 3 mcg/mL

500 mg a cada 8 horas – 3 a 4 mcg/mL

- **14-hidroxiclaritromicina:** 250 mg a cada 12 horas – 0,6 mcg/mL

500 mg a cada 8 a 12 horas – até 1 mcg/mL

A concentração de claritromicina e do seu metabólito ativo 14-hidroxiclaritromicina, após a administração de dose de 500 mg a cada 12 horas, é similar comparando-se pacientes com infecção por HIV e voluntários saudáveis. 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 saudáveis.

A farmacocinética da claritromicina foi também alterada em indivíduos com insuficiência da função renal.

Doses de 500 mg de claritromicina a cada 8 horas foram administradas em combinação a 40 mg de omeprazol diários, a homens saudáveis 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:** 250 mg a cada 12 horas - 3 a 4 horas

500 mg a cada 8 a 12 horas - 5 a 7 horas

- **14-hidroxiclaritromicina:** 250 mg a cada 12 horas 5 a 6 horas

500 mg a cada 8 a 12 horas: aproximadamente 7 a 9 horas

### **Função renal comprometida (depuração da creatinina inferior a 30 mL/min):**

- **claritromicina:** aproximadamente 22 horas

- **14-hidroxiclaritromicina:** aproximadamente 47 horas

### **Eliminação**

Aproximadamente 20% da dose de 250 mg de claritromicina administrada oralmente a cada 12 horas é excretada na urina na forma não modificada. Após uma dose de 500 mg, a cada 12 horas, a excreção da droga não

modificada é de aproximadamente 30%. A depuração renal da claritromicina é, entretanto, relativamente independente do tamanho da dose e aproxima-se do índice de filtração glomerular normal. O maior metabólito encontrado na urina é a 14-hidroxiclaritromicina, a qual responde por um acréscimo de 10% a 15%, tanto para doses de 250 mg ou 500 mg 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.

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

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

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

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

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

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

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

- **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-glutamyltransferase e/ou desidrogenase láctica.

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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). A degeneração rubular renal (calculada em regime  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup>) ocorreu em cães em doses 12 vezes e em macacos em doses 8 vezes maiores do que a dose humana diária máxima. Depleção linfóide (em regime de mg/m<sup>2</sup>) 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-clínicos 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.

- **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 *Torsade 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 *Torsade 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**

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

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

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

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

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

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

- **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 (< 50 bpm), 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 significativa. 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 claritromicina 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 (mobiliiformes) após o uso de amoxicilina tem sido associada a esta condição.

O uso prolongado também pode, ocasionalmente, resultar em supercrescimento de microrganismos não sensíveis.

Colite pseudomembranosa tem sido relatada com o uso de antibióticos e a gravidade pode variar de leve a grave (risco de vida). Portanto, é importante considerar o diagnóstico em pacientes que desenvolveram diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser avaliado.

Deve-se ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal (vide “**Posologia e Modo de Usar**”).

Muito raramente se observou cristalúria em pacientes com redução do débito urinário e que estavam predominantemente em terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é aconselhável manter ingestão hídrica e débito urinário adequados a fim de reduzir a possibilidade de cristalúria por amoxicilina (vide “**Superdose**”).



Casos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (INR aumentada) têm sido relatados em pacientes que receberam amoxicilina e anticoagulantes orais. Deve ser realizada monitorização apropriada quando anticoagulantes são prescritos concomitantemente. Ajustes na dose de anticoagulantes orais podem ser necessários para manter o nível desejado de anticoagulação.

### **Gravidez e lactação**

- **lansoprazol**

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

Não há informação se lansoprazol é excretado no leite humano. Durante o tratamento, a amamentação deve ser evitada se a administração do lansoprazol for necessária para a mãe.

- **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 25 mcg de claritromicina, por placa de Petri. Numa concentração de 50 mcg 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.

PYLORIPAC 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:** uma dose diária de 30 mg não deve ser excedida em idosos, a não ser sob indicação médica.
- **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 40 Kg:  
Insuficiência leve (*clearance* de creatinina maior do que 30 mL/min): nenhuma alteração na dose;  
Insuficiência moderada (*clearance* de creatinina 10 a 30 mL/min): máximo 500 mg, duas vezes ao dia;  
Insuficiência grave (*clearance* de creatinina menor do que 10 mL/min): máximo 500 mg uma vez ao dia.

#### **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.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

- **lansoprazol**

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

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

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

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

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

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

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

- **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 *Torsade 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 alcalóides 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 P450, 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) hidróxi-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 200 mg diariamente e claritromicina 500 mg 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 200 mg de ritonavir a cada 8 horas e 500 mg de claritromicina a cada 12 horas resultou em acentuada inibição do metabolismo da claritromicina. O  $C_{max}$  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 60 mL/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, pimizida, quinidina, sildenafil, 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 P450 incluem a fenitoína, teofilina e valproato.

- **Omeprazol:** claritromicina (500 mg a cada 8 horas) foi administrada concomitantemente com omeprazol (40 mg por dia) em indivíduos adultos sadios. No *steady-state*, as concentrações plasmáticas de omeprazol aumentaram ( $C_{\text{máx}}$ ,  $AUC_{0-24}$  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.

- **Sildenafil, 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 sildenafil, vardenafila ou tadalafila pode resultar no aumento da exposição de inibidores da fosfodiesterase. Uma redução na dose de sildenafil, 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 P450 (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 (500 mg 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 (500 mg - duas vezes ao dia) com atazanavir (400 mg 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 60 mL/min), a dose de claritromicina deverá ser reduzida em 50%, resultando na dose máxima de 500 mg ao dia. . Doses de claritromicina superiores a 1000 mg 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 láctica 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 (500 mg 2x/dia) e saquinavir (cápsulas gelatinosas moles, 1200 mg três vezes ao dia) a 12 voluntários sadios resultou em valores de AUC e  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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-glutamilttransferase (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 uréico 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**

PYLORIPAC deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

**Prazo de validade:** 18 meses a partir da data de fabricação.

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

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

#### **Características físicas e organolépticas**

- **lansoprazol:** este medicamento se apresenta na forma de cápsula gelatinosa dura, vermelha escarlate/branco contendo no seu interior microgrânulos.
- **claritromicina:** este medicamento se apresenta na forma de comprimido revestido, oblongo, branco a levemente amarelado, sulcado em uma das faces, e na outra gravado MEDLEY e com odor de baunilha.
- **amoxicilina:** este medicamento se apresenta na forma de cápsula gelatinosa dura, azul escuro e amarelo-ouro, contendo no seu interior pó branco a levemente amarelado.

**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**

PYLORIPAC 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 30 mg, 1 comprimido revestido de claritromicina 500 mg e 2 cápsulas de amoxicilina 500 mg, 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:** cefaleia, tontura, constipação, diarreia e náusea.
- **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:** *rash*, prurido, síndrome de Steven-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação anafilática, hipomagnesemia, valores anormais nos testes da função hepática, elevação nos valores dos AST ,

ALT, fosfatase alcalina, LDH e  $\gamma$ -GTP, flatulência, vômito, nefrite intersticial (com possível progressão para insuficiência renal), pancitopenia, agranulocitose, leucopenia e trombocitopenia.

- **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:** não há relatos de reações raras para este medicamento.
- **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:** não há relatos de reações muito raras para este medicamento.
- **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 multifórmico, 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, eritema, 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:** icterícia, hepatite e lúpus eritematoso cutâneo..
  - **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](http://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**

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

- **claritromicina**

A ingestão de grandes quantidades de claritromicina pode produzir sintomas gastrointestinais. 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 gastrointestinais tais como náusea, vômitos e diarreia podem ser evidentes e sintomas de desequilíbrio de água/eletrolitos devem ser tratados sintomaticamente.

Observou-se a possibilidade de a amoxicilina causar cristalúria, que em alguns casos pode levar à insuficiência renal (vide “**Advertências e Precauções**”). A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise.

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

**DIZERES LEGAIS**

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

Farm. Resp.: Dra Conceição Regina Olmos

CRF-SP nº 10.772

MS - 1.8326.0058

Registrado por:

**Medley Farmacêutica Ltda.**

Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP

CNPJ 10.588.595/0007-97

Fabricado por:

**Medley Farmacêutica Ltda.**

Lotes 6 a 9 – Conjunto 6 – Trecho 5

Pólo de Desenvolvimento Econômico JK

Santa Maria – DF

Indústria Brasileira

**IB250814a**



## Anexo B

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/05/2015	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2015	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2015	9. Reações adversas	VPS	7 blisters com 2+2+4 cada
29/04/2015	0371416/15-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2015	0371416/15-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2015	3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose DIZERES LEGAIS	VPS	7 blisters com 2+2+4 cada
21/05/2014	0398460/14-5	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/05/2014	0398460/14-5	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/05/2014	-	VPS	7 blisters com 2+2+4 cada

# Pyloripac<sup>®</sup> IBP

Medley Farmacêutica Ltda.

lansoprazol + claritromicina + amoxicilina

cápsula de liberação retardada + comprimido revestido +  
cápsula

30 mg + 500 mg + 500 mg

**PYLORIPAC® IBP**

lansoprazol

claritromicina

amoxicilina

**APRESENTAÇÃO**

Embalagens contendo:

- 7 blisters, cada um com 2 cápsulas de liberação retardada de lansoprazol 30 mg, 2 comprimidos revestidos de claritromicina 500 mg e 4 cápsulas de amoxicilina 500 mg, e
- 1 ou 2 blisters, cada um contendo 14 cápsulas de liberação retardada de lansoprazol 30 mg.

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de liberação retardada de lansoprazol contém:

lansoprazol ..... 30 mg

excipientes q.s.p. .... 1 cápsula

(amido, carbonato de magnésio, polimetacrílico copoliacrilato de etila, dióxido de silício, dióxido de titânio, hidróxido de sódio, hiprolose, hipromelose, polissorbato 80, macrogol, povidona, sacarose, talco).

Cada comprimido revestido de claritromicina contém:

claritromicina ..... 500 mg

excipientes q.s.p. .... 1 comprimido

(amido, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, aroma de baunilha, hipromelose, macrogol).

Cada cápsula de amoxicilina contém:

amoxicilina tri-hidratada ..... 574 mg (correspondente a 500 mg de amoxicilina)

excipientes q.s.p. .... 1 cápsula

(celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio).

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**



Este medicamento é indicado para o alívio prévio dos sintomas de desconforto gastrointestinal, 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 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 500 mg duas vezes ao dia + lansoprazol a 30 mg duas vezes ao dia + amoxicilina a 1 mg 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 gastro-duodenais 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 (30 mg), amoxicilina (1.000 mg) e claritromicina (500 mg) 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 o produto PYLORIPAC IBP (Medley Farmacêutica), demonstrando sua eficácia (índices de erradicação de 90-95%) e segurança em uma população de risco com o *H. pylori* positivo (5).

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 triplice 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 dyspeptic 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

#### Mecanismos de ação

O lansoprazol é primeiramente transferido para a região secretora de ácido das células parietais da mucosa gástrica e transformado na forma ativa através da reação de conversão por ácido. Este produto de reação combina com os grupos-SH do ( $H^+$ ,  $K^+$ ) ATPase que é localizado na região secretora de ácido e desempenha uma função na bomba de próton, suprimindo a atividade enzimática com objetivo de inibir a secreção de ácido.

- Atividade inibitória da secreção ácido-gástrica

1. Para secreção ácido-gástrica estimulada pela pentagastrina:

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

2. Para secreção ácido-gástrica estimulada pela insulina:

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

3. Para secreção ácido-gástrica noturna:

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

4. Para secreção ácido-gástrica de 24 horas:

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

5. Monitoramento do pH gástrico por 24 horas:

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

6. Monitoramento do pH esofágico inferior por 24 horas:

Através da administração oral de 30 mg de lansoprazol uma vez ao dia por 7 a 9 dias consecutivos em pacientes com esofagite de refluxo, foi observada uma inibição importante do refluxo gastroesofágico.

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

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

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

- **claritromicina**

A claritromicina é um antibiótico semi-sintético do grupo dos macrolídeos. Exerce sua função antibacteriana através da sua ligação às subunidades ribossômicas 50S dos agentes patogênicos sensíveis, suprimindo-lhes a síntese protéica.

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 anti-secretora de manutenção.

- **amoxicilina**

A amoxicilina é quimicamente conhecida como D-(-)-alfa-amino-p.-hidroxibenzil penicilina, uma aminopenicilina semi-sintética 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 beta-lactamases 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.

### **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 ( $\pm$  DP) foi de 1,5 ( $\pm$  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 protéica do lansoprazol é de 97%. A ligação às proteínas plasmáticas é constante acima da variação de concentrações de 0,05 a 5  $\mu$ g/mL.

#### **Metabolismo e Excreção**

O lansoprazol é extensivamente metabolizado no fígado. Dois metabólitos foram identificados em quantidades mensuráveis no plasma (os derivados do lansoprazol sulfínio e sulfonas hidroxilados). Estes metabólitos têm muito pouca ou nenhuma atividade antissecretora. Acredita-se que o lansoprazol seja transformado em duas espécies ativas, as quais inibem a secreção ácida pelo bloqueio da bomba de próton [sistema enzimático ( $H^+$ ,  $K^+$ )].

ATPase] na superfície secretória das células parietais gástricas. Estas duas moléculas ativas não estão presentes na circulação sistêmica. Assim, a meia-vida de eliminação plasmática é de menos que 2 horas, enquanto que o efeito inibidor ácido dura mais que 24 horas. Por isso, a meia-vida de eliminação plasmática de lansoprazol não reflete a duração da supressão da secreção de ácido gástrico.

### **Eliminação**

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

A farmacocinética do lansoprazol não se altera com doses múltiplas e não ocorre acúmulo.

### **Populações Especiais**

#### **Uso em idosos:**

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

#### **Pacientes pediátricos**

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

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

### **Gênero**

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

### **Pacientes com Insuficiência Renal**

Em pacientes com insuficiência renal severa, a ligação às proteínas plasmáticas é reduzida em 1,0% a 1,5% após administração de 60 mg de lansoprazol. Os pacientes com insuficiência renal apresentaram meia-vida de eliminação reduzida e redução na AUC total (livre ou ligada). Entretanto, a AUC para o lansoprazol livre no plasma não estava relacionada com o grau de insuficiência renal; e a  $C_{max}$  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 graus de insuficiência hepática crônica, a meia-vida plasmática média foi prolongada de 1,5 horas para 3,2 a 7,2 horas. Um aumento de até 500% foi observado na AUC média 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 inter-individual foi alta. Os valores de  $C_{max}$  foram comparáveis.

- **claritromicina**

### **Absorção**

A claritromicina é bem absorvida no trato gastrointestinal 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:** 250 mg a cada 12 horas – 1 mcg/mL

500 mg a cada 12 horas – 2 a 3 mcg/mL

500 mg a cada 8 horas – 3 a 4 mcg/mL

- **14-hidroxiclaritromicina:** 250 mg a cada 12 horas – 0,6 mcg/mL

500 mg a cada 8 a 12 horas – até 1 mcg/mL

A concentração de claritromicina e do seu metabólito ativo 14-hidroxiclaritromicina, após a administração de dose de 500 mg a cada 12 horas, é similar comparando-se pacientes com infecção por HIV e voluntários saudáveis. 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 saudáveis.

A farmacocinética da claritromicina foi também alterada em indivíduos com insuficiência da função renal.

Doses de 500 mg de claritromicina a cada 8 horas foram administradas em combinação a 40 mg de omeprazol diários, a homens saudáveis 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:** 250 mg a cada 12 horas - 3 a 4 horas

500 mg a cada 8 a 12 horas - 5 a 7 horas

- **14-hidroxiclaritromicina:** 250 mg a cada 12 horas 5 a 6 horas

500 mg a cada 8 a 12 horas: aproximadamente 7 a 9 horas

### **Função renal comprometida (depuração da creatinina inferior a 30 mL/min):**

- **claritromicina:** aproximadamente 22 horas

- **14-hidroxiclaritromicina:** aproximadamente 47 horas



### **Eliminação**

Aproximadamente 20% da dose de 250 mg de claritromicina administrada oralmente a cada 12 horas é excretada na urina na forma não modificada. Após uma dose de 500 mg, a cada 12 horas, a excreção da droga não modificada é de aproximadamente 30%. A depuração renal da claritromicina é, entretanto, relativamente independente do tamanho da dose e aproxima-se do índice de filtração glomerular normal. O maior metabólito encontrado na urina é a 14-hidroxiclaritromicina, a qual responde por um acréscimo de 10% a 15%, tanto para doses de 250 mg ou 500 mg 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.

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

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

Em dois estudos de carcinogenicidade em ratos, o lansoprazol produziu hiperplasia das células ECL e carcinóides das células ECL relacionados com a dose associados a hipergastrinemia devido à inibição da secreção ácida. Metaplasia intestinal, além de tumores e hiperplasia das células de Leydig testiculares também

foram observados. As alterações nas células de Leydig mostraram ser específicas nos ratos, e sem relevância biológica para humanos. Em estudos de carcinogenicidade em camundongos, com camundongos convencionais, foram observados hiperplasia das células ECL gástricas relacionada com a dose, bem como tumores hepáticos e adenoma da rete testis. Não ocorreu efeito carcinogênico em camundongos knockout P53, que são conhecidos por serem suscetíveis a carcinogênese por agentes genotóxicos.

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

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

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

- **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-glutamyltransferase e/ou desidrogenase láctica.

A descontinuação do uso da droga geralmente resulta no retorno desses parâmetros específicos aos valores normais. O estômago, o timo e outros tecidos linfóides 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). A degeneração rubular renal (calculada em regime  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) ocorreu em cães em doses 12 vezes e em macacos em doses 8 vezes maiores do que a dose humana diária máxima. Depleção linfóide (em regime de  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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-clínicos 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.

- **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, pimizida e terfenadina está contraindicada, pois pode resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *Torsade 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 *Torsade 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**

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

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

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

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

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

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

- **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 (< 50 bpm), 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 significativa. 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 claritromicina 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 (mobiliiformes) após o uso de amoxicilina tem sido associada a esta condição.

O uso prolongado também pode, ocasionalmente, resultar em supercrescimento de microrganismos não sensíveis.

Colite pseudomembranosa tem sido relatada com o uso de antibióticos e a gravidade pode variar de leve a grave (risco de vida). Portanto, é importante considerar o diagnóstico em pacientes que desenvolveram diarreia durante ou após o uso de antibióticos. Se ocorrer diarreia prolongada ou significativa ou o paciente sentir cólicas abdominais, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser avaliado.

Deve-se ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal (vide “**Posologia e Modo de Usar**”).

Muito raramente se observou cristalúria em pacientes com redução do débito urinário e que estavam predominantemente em terapia parenteral. Durante a administração de altas doses de amoxicilina, é aconselhável manter ingestão hídrica e débito urinário adequados a fim de reduzir a possibilidade de cristalúria por amoxicilina (vide “**Superdose**”).

Casos raros de prolongamento anormal do tempo de protrombina (INR aumentada) têm sido relatados em pacientes que receberam amoxicilina e anticoagulantes orais. Deve ser realizada monitorização apropriada quando anticoagulantes são prescritos concomitantemente. Ajustes na dose de anticoagulantes orais podem ser necessários para manter o nível desejado de anticoagulação.

### **Gravidez e lactação**

- **lansoprazol**

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

Não há informação se lansoprazol é excretado no leite humano. Durante o tratamento, a amamentação deve ser evitada se a administração do lansoprazol for necessária para a mãe.

- **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 25 mcg de claritromicina, por placa de Petri. Numa concentração de 50 mcg 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.

PYLORIPAC IBP 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:** uma dose diária de 30 mg não deve ser excedida em idosos, a não ser sob indicação médica.
- **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 40 Kg:  
Insuficiência leve (*clearance* de creatinina maior do que 30 mL/min): nenhuma alteração na dose;  
Insuficiência moderada (*clearance* de creatinina 10 a 30 mL/min): máximo 500 mg, duas vezes ao dia;  
Insuficiência grave (*clearance* de creatinina menor do que 10 mL/min): máximo 500 mg uma vez ao dia.



#### **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.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

- **lansoprazol**

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

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

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

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

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

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

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

- **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 *Torsade 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 *Torsade de Pointes* (vide “**Contraindicações**”). Em um estudo com 14 voluntários saudáveis, 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 alcalóides 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 P450, 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) hidróxi-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 200 mg diariamente e claritromicina 500 mg duas vezes por dia a 21 voluntários saudáveis 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 200 mg de ritonavir a cada 8 horas e 500 mg de claritromicina a cada 12 horas resultou em acentuada inibição do metabolismo da claritromicina. O  $C_{max}$  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 60 mL/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 *Torsade 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, pimizida, quinidina, sildenafil, 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 P450 incluem a fenitoína, teofilina e valproato.

- **Omeprazol:** claritromicina (500 mg a cada 8 horas) foi administrada concomitantemente com omeprazol (40 mg por dia) em indivíduos adultos saudáveis. No *steady-state*, as concentrações plasmáticas de omeprazol aumentaram ( $C_{\text{máx}}$ ,  $AUC_{0-24}$  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.

- **Sildenafil, 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 sildenafil, vardenafila ou tadalafila pode resultar no aumento da exposição de inibidores da fosfodiesterase. Uma redução na dose de sildenafil, 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 P450 (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 (500 mg 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 (500 mg - duas vezes ao dia) com atazanavir (400 mg 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 60 mL/min), a dose de claritromicina deverá ser reduzida em 50%, resultando na dose máxima de 500 mg ao dia. Doses de claritromicina superiores a 1000 mg 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 láctica 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 (500 mg 2x/dia) e saquinavir (cápsulas gelatinosas moles, 1200 mg três vezes ao dia) a 12 voluntários sadios resultou em valores de AUC e  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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-glutamyltransferase (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 uréico 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**

PYLORIPAC IBP deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

**Prazo de validade:** 18 meses a partir da data de fabricação.

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

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

#### **Características físicas e organolépticas**

- **lansoprazol:** este medicamento se apresenta na forma de cápsula gelatinosa dura, vermelha escarlate/branco contendo no seu interior microgrânulos.



- **claritromicina:** este medicamento se apresenta na forma de comprimido revestido, oblongo, branco a levemente amarelado, sulcado em uma das faces, e na outra gravado MEDLEY e com odor de baunilha.
- **amoxicilina:** este medicamento se apresenta na forma de cápsula gelatinosa dura, azul escuro e amarelo-ouro, contendo no seu interior pó branco a levemente amarelado.

**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

PYLORIPAC IBP 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 30 mg, uma vez ao dia, administrada durante 1 a 2 semanas, conforme orientação médica. Após o uso de lansoprazol, iniciar o esquema triplice específico com 1 cápsula de lansoprazol 30 mg, 1 comprimido revestido de claritromicina 500 mg e 2 cápsulas de amoxicilina 500 mg, 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 30 mg, 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:** cefaleia, tontura, constipação, diarreia e náusea.
  - **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:** *rash*, prurido, síndrome de Steven-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação anafilática, hipomagnesemia, valores anormais nos testes da função hepática, elevação nos valores dos AST,



ALT, fosfatase alcalina, LDH e  $\gamma$ -GTP, flatulência, vômito, nefrite intersticial (com possível progressão para insuficiência renal), pancitopenia, agranulocitose, leucopenia e trombocitopenia.

- **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:** não há relatos de reações raras para este medicamento.
- **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:** não há relatos de reações muito raras para este medicamento.
- **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, *Torsade 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:** icterícia, hepatite e lúpus eritematoso cutâneo.
  - **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](http://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**

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

- **claritromicina**

A ingestão de grandes quantidades de claritromicina pode produzir sintomas gastrointestinais. 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 gastrointestinais, tais como náusea, vômitos e diarreia podem ser evidentes e sintomas de desequilíbrio de água/eletrolitos devem ser tratados sintomaticamente.

Observou-se a possibilidade de a amoxicilina causar cristalúria, que em alguns casos pode levar à insuficiência renal (vide “**Advertências e Precauções**”). A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise.

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

**DIZERES LEGAIS**

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

Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos

CRF-SP nº 10.772

MS - 1.8326.0058

Registrado por:

**Medley Farmacêutica Ltda.**

Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP

CNPJ 10.588.595/0007-97

Fabricado por:

**Medley Farmacêutica Ltda.**

Lotes 6 a 9 – Conjunto 6 – Trecho 5

Pólo de Desenvolvimento Econômico JK

Santa Maria – DF

Indústria Brasileira

**IB250814a**



## Anexo B

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/05/2015	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2015	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/05/2015	9. Reações adversas	VPS	7 blisters com 2+2+4 cada e + 14 cápsulas de lansoprazol 7 blisters com 2+2+4 cada e + 28 cápsulas de lansoprazol
29/04/2015	0371416/15-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2015	0371416/15-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2015	3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose DIZERES LEGAIS	VPS	7 blisters com 2+2+4 cada e + 14 cápsulas de lansoprazol 7 blisters com 2+2+4 cada e + 28 cápsulas de lansoprazol
21/05/2014	0398460/14-5	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/05/2014	0398460/14-5	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/05/2014	-	VPS	7 blisters com 2+2+4 cada e + 14 cápsulas de lansoprazol 7 blisters com 2+2+4 cada e + 28 cápsulas de lansoprazol