

ESOGASTRO IBP®

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

EMS S/A

**Cápsula dura 500 mg + Comprimido revestido 500 mg + Comprimido
revestido de liberação retardada 20 mg**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ESOGASTRO IBP®

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

APRESENTAÇÕES

Embalagem com 28 cápsulas duras de 500 mg + 14 comprimidos revestidos de 500 mg + 42 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg, ou embalagem com 28 cápsulas duras de 500 mg + 14 comprimidos revestidos de 500 mg + 28 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg, ou embalagem com 56 cápsulas duras de 500 mg + 28 comprimidos revestidos de 500 mg + 42 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de amoxicilina tri-hidratada contém:

amoxicilina tri-hidratada*573,944 mg
excipiente** q.s.p.1 cap dura

*equivalente a 500 mg de amoxicilina.

**croscarmelose sódica, estearato de magnésio e talco.

Componentes da cápsula dura: gelatina, dióxido de titânio, azul brilhante, vermelho de eritrosina laca de alumínio, vermelho de azorrubina.

Cada comprimido revestido de claritromicina contém:

claritromicina500 mg
excipiente* q.s.p.1 com rev

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

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

esomeprazol magnésico tri-hidratado*22,3 mg
excipiente** q.s.p.1 com rev lib retard

*equivalente a 20 mg de esomeprazol.

** celulose microcristalina, crospovidona, manitol, carbonato de sódio, laurilsulfato de sódio, povidona, dióxido de silício, estearato de cálcio, hipromelose, propilenoglicol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, polissorbato 80, talco, citrato de trietila.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento e alívio dos sintomas dispépticos relacionados à infecção causada pela bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e na redução do risco de recorrência de úlcera péptica ou intestinal através da eliminação do microrganismo *H. pilory*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

esomeprazol

Estudos clínicos têm demonstrado que o esomeprazol nas dosagens de 20 mg e 40 mg produzem maior e mais sustentável controle do pH ácido quando comparado ao omeprazol 20 mg, com tolerabilidade similar e mesmo perfil de segurança. Soma-se a isso o fato de que o esomeprazol apresenta início do efeito ácido-supressor mais rápido em comparação ao omeprazol e menor variação interindividual no controle da acidez proporcionando assim maior previsibilidade da resposta¹.

Nos últimos anos, o controle ácido com esomeprazol tem sido comparado também a outros inibidores da bomba de prótons (IBPs) em vários estudos realizados em pacientes com diagnóstico de Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) ou indivíduos saudáveis. Diversos estudos comparando o esomeprazol com outros IBPs como pantoprazol, rabeprazol e lansoprazol demonstraram que o esomeprazol 40 mg é mais eficaz na manutenção do pH intragástrico maior que 4,0 em comparação com todos outros IBPs em doses padrão^{2,3}.

O pH noturno foi medido comparando esomeprazol 40 mg com pantoprazol 40 mg. Durante a noite, a proporção de tempo com pH intragástrico > 4,0 foi de 85,4% com esomeprazol e 63,6% com pantoprazol. O escape ácido noturno, definido como pH intragástrico < 4,0 por pelo menos uma hora consecutiva no período de 22 horas até às 6 horas, foi observado em 26,7% dos pacientes tratados com esomeprazol e em 73,3% dos que receberam pantoprazol (p = 0,009)⁴.

O esomeprazol além de possuir superior biodisponibilidade oral em relação ao omeprazol – o que resulta em maior quantidade de droga disponível determinando maior número de bomba de prótons em células parietais atingidas e um controle de ácido superior “in vivo” – em estudo comparativo demonstrou maior atividade contra o *H. pylori* em relação ao omeprazol. As concentrações inibitórias mínimas para um crescimento de 50% (MIC 50) e 90% (MIC 90) em

isolados de *H. pylori* obtidos de biópsias gástricas para o esomeprazol foram de 16 e 32 mg/L, e para o omeprazol foram de 32 e 64 mg/L⁵.

Considerando-se que além de maior atividade antibacteriana direta, o esomeprazol é capaz de promover maior controle da secreção ácida em comparação com outros IBPs, a extrapolação para melhores resultados no esquema triplice convencional na erradicação da bactéria começou a ser utilizada e estudada⁶.

Terapia tripla com esomeprazol

Hu et al realizaram um estudo randomizado a fim de comparar a eficácia de terapias triplas baseadas em esomeprazol de alta (80 mg/dia) e baixa dose (40 mg/dia) para a erradicação do *H. pylori*. Foi observado que o uso do esomeprazol 40 mg/dia produz uma taxa de erradicação semelhante à terapia baseada em esomeprazol 80 mg/dia⁷.

A terapia tripla com esomeprazol 20 mg, amoxicilina 1g e claritromicina 500 mg duas vezes ao dia, por 7 dias obteve taxas de erradicação por intenção de tratamento de 86-90% e por protocolo de 90-91% em pacientes com úlcera duodenal na Europa e Canadá⁸⁻¹⁰. Ademais, os resultados do estudo randomizado conduzido por Tulassay et al. demonstrou que esta terapia é eficaz para a erradicação de *H. pylori*, cura de úlceras gástricas relacionadas a *H. pylori* e prevenção de recaída¹¹. Além disso, a monoterapia com esomeprazol por 3 semanas após a terapia tripla mostrou-se benéfica em termos de cicatrização¹¹.

Gisbert e Pajares (200), compararam, em uma metanálise, os resultados da utilização do esomeprazol 20 mg versus omeprazol 20 mg em esquemas de erradicação durante 7 dias de tratamento em associação com antibióticos (amoxicilina e claritromicina ou metronidazol). Um total de 648 pacientes foram tratados com esomeprazol e 644 com omeprazol na análise de intenção de tratamento. A média das taxas de erradicação do *H. pylori* com esomeprazol associado a antibióticos foi 85% (82-87%) vs. 82% (79-85%) quando o omeprazol foi utilizado¹².

McNicholl et al avaliaram a utilização do esomeprazol versus outros IBPs de 1ª. geração (omeprazol, lansoprazol e pantoprazol) na terapia de erradicação do *H. pylori*. Doze estudos comparativos foram analisados e demonstraram maiores taxas de erradicação para esomeprazol quando comparado aos IBPs de 1ª. geração descritos acima. Além disso, como a eficácia do esomeprazol não é afetada pelos polimorfismos genéticos nas enzimas do Citocromo P450 - CYP2C19 - pacientes “metabolizadores rápidos” obviamente, também demonstraram maiores taxas de erradicação com o esomeprazol em comparação com omeprazol, lansoprazol e pantoprazol¹³.

Referências bibliográficas

1. Lind T et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2000 Jul 14 861-867
2. Lind T et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2000 Jul 14 861-867.
3. Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. Am J Gastroenterol. 2003 Dec;98(12):2616-20.
4. Miehlke S, Madisch A, Kirsch C, et al. 2005. Intragastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily – a randomized, two-way crossover study. Aliment Pharmacol Ther, 21:963–7.
5. Gatta L, Perna F, Figura N, Ricci C, Holton J, D'Anna L, et al. Antimicrobial activity of esomeprazole versus omeprazole against *Helicobacter pylori*. J Antimicrob Chemother. 2003 Feb;51(2):439-42.
6. Chen YH, Wang WM, Wang H, Li HY. Comparison of esomeprazole-and omeprazole-based triple therapy regimens for duodenal ulcer with *Helicobacter pylori* infection. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2005 Aug;25(8):1045-7.
7. Hsu PI, Lai KH, Wu CJ, Tseng HH, Tsay FW, Peng NJ, Chen TA, Chuah SK, Lin WS, Lo GH. High-dose versus low-dose esomeprazole-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. Eur J Clin Invest. 2007 Sep;37(9):724-30.
8. Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance. Results of 3 US multicenter, double-blind trials. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3393–8.
9. Tulassay Z, Kryszevski A, Dit P, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals duodenal ulcer disease. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001;13:1457–65.
10. van Zanten SV, Lauritsen K, Delchier JC, et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1605–11.
11. Tulassay Z, Stolte M, Sjölund M, Engstrand L, Butruk E, Malferteiner P, Dite P, Tchernev K, Wong BC, Gottlow M, Eklund S, Wrangstadh M, Nagy P. Effect of esomeprazole triple therapy on eradication rates of *Helicobacter pylori*, gastric ulcer healing and prevention of relapse in gastric ulcer patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008 Jun;20(6):526-36.
12. Gisbert JP, Pajares JM. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. Dig Liver Dis. 2004 Apr;36(4):253-9
13. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Sep;36(5):414-25.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacocinética

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

▪ claritromicina

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

▪ amoxicilina

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

▪ esomeprazol

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

Absorção e distribuição

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

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

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

Metabolismo e excreção

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

ESOGASTRO IBP® é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade aos componentes da fórmula inclusive esomeprazol, outros benzimidazóis (anti-helmínticos benzimidazólicos), claritromicina, amoxicilina ou qualquer antibiótico macrolídeo ou penicilina.

O uso concomitante de claritromicina com astemizol, cisaprida, pimizida e terfenadina é contraindicado, pois pode resultar em prolongamento QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e Torsades de Pointes.

A claritromicina não deve ser administrada a pacientes com histórico de prolongamento QT (congenita ou adquirida) ou arritmia ventricular cardíaca, incluindo Torsades de Pointes (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Este medicamento é contraindicado para uso em crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- claritromicina

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

O uso prolongado de claritromicina, assim como com outros antibióticos, pode resultar na colonização por bactérias e fungos resistentes ao tratamento. Na ocorrência de superinfecção, uma terapia adequada deve ser estabelecida. Deve-se considerar a possibilidade de resistência bacteriana cruzada entre a claritromicina e os outros macrolídeos, como a lincomicina e a clindamicina. A claritromicina é um potente inibidor do CYP3A4 e, portanto, as contraindicações e interações da claritromicina devem ser consideradas quando a terapia tripla é utilizada em pacientes tratados concomitantemente com outros fármacos metabolizadores via CYP3A4, como a cisaprida.

Diarreia associada à *Clostridium difficile* foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo claritromicina, podendo sua gravidade variar de diarreia leve a colite fatal. Um minucioso histórico médico é necessário para o diagnóstico, já que a ocorrência de *Clostridium difficile* 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 repolarização cardíaca e intervalo QT prolongado, que confere risco no desenvolvimento de arritmia cardíaca e torsades de pointes, têm sido observados em pacientes em tratamento com macrolídeos incluindo claritromicina. Portanto, tal situação pode levar ao aumento da arritmia ventricular (incluindo torsades de pointes), assim, claritromicina deve ser utilizada com precaução nos seguintes pacientes:

- Pacientes com doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca grave, distúrbios de condução ou bradicardia clinicamente relevante;
- Pacientes que utilizam concomitantemente outro medicamento associado com tempo de prolongamento do intervalo QT;

A claritromicina não deve ser utilizada:

- Em pacientes com hipocalcemia ou hipomagnesemia;
- Em pacientes com prolongamento do intervalo de QT congênito ou documentado, ou história de arritmia ventricular (vide “CONTRAINDICAÇÕES”).

Alguns estudos observacionais identificaram a curto prazo um risco raro de arritmia, infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular associada a macrolídeos, incluindo claritromicina. A consideração desses achados deve ser equilibrada com os benefícios do tratamento quando prescrever claritromicina.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

A claritromicina deve ser descontinuada imediatamente se sinais e sintomas de hepatite ocorrerem, como anorexia, icterícia, urina escura, coceira ou sensibilidade abdominal.

No caso de reações de hipersensibilidade aguda severa, como anafilaxia, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, Síndrome DRESS e púrpura de Henoch-Schönlein, a terapia com claritromicina deve ser descontinuada imediatamente e um tratamento apropriado deve ser urgentemente iniciado.

Uso durante a gravidez e lactação

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

Categoria C de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso na amamentação: A segurança do uso de claritromicina durante o aleitamento materno não está também estabelecida. A claritromicina é excretada pelo leite materno.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista.

- amoxicilina

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

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

As reações de hipersensibilidade também podem progredir para a síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio. Os sintomas destas reações podem incluir dor torácica que ocorre em associação com uma reação alérgica à amoxicilina (vide “REAÇÕES ADVERSAS”).

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

O uso concomitante com anticoagulantes como, por exemplo, varfarina, deverá ser monitorada e se necessário ter sua dose ajustada.

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

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

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

Uso durante a gravidez e lactação

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

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

Categoria B de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista.

- esomeprazol

Uma vez que o esomeprazol é eliminado predominantemente por via biliar, idosos e portadores de insuficiência hepática grave devem ser cuidadosamente monitorados.

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

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

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

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

Uso durante a gravidez e lactação

Uso na gravidez:

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

Categoria C de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosos

esomeprazol: não é necessário ajuste de dose para idosos.

claritromicina: pode ser utilizada em pacientes idosos, com função renal normal, nas doses habitualmente recomendadas para o adulto. A dosagem deve ser ajustada em pacientes idosos com comprometimento renal severo.

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

Insuficiência renal

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

- claritromicina: este medicamento não deve ser utilizado em combinação com colchicina por pacientes com insuficiência renal ou hepática. Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que sofrem de insuficiência hepática grave em combinação com insuficiência renal.

- 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:

Insuficiência leve: nenhuma alteração na dose;

Insuficiência moderada: máximo 500 mg (uma cápsula), 2 vezes ao dia;

Insuficiência grave: máximo 500 mg/dia (uma cápsula).

Disfunção hepática

- esomeprazol: 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 pelo fígado, devendo ser administrada com cautela em pacientes com função hepática alterada.

- amoxicilina: não é necessário ajuste na dose.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, azul brilhante, vermelho de eritrosina laca de alumínio, vermelho de azorrubina e amarelo de tartrazina.

Este produto contém amarelo de TARTRAZINA laca de alumínio, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

claritromicina

- A biodisponibilidade da claritromicina não se altera quando ingerida com alimentos.

- Resultados de estudos clínicos revelaram que existe um aumento ligeiro, mas estatisticamente significativo ($p < 0,05$), nos níveis circulantes de teofilina ou de carbamazepina, quando alguma destas drogas é administrada concomitantemente com a claritromicina.

- Como ocorre com outros macrolídeos, o uso de claritromicina pode elevar os níveis séricos de medicações concomitantes, metabolizadas pelo sistema do citocromo P450 (por ex.: varfarina, alcaloides do ergot, triazolam, midazolam, ciclosporina).

- Elevação nas concentrações séricas de digoxina foram relatadas em pacientes que receberam concomitantemente claritromicina e digoxina. A monitorização dos níveis séricos da digoxina deve ser considerada.

- Foi descrito que os macrolídeos podem alterar o metabolismo da cisaprida, pimoizida, terfenadina e do astemizol, resultando em aumento dos níveis séricos destes, o que ocasionalmente pode estar associado com arritmias cardíacas e, portanto, o uso simultâneo deve ser evitado (vide “CONTRAINDICAÇÕES”).
- A administração simultânea de claritromicina e zidovudina a pacientes adultos pode resultar em decréscimo do estado de equilíbrio (steady-state) das concentrações de zidovudina. Como aparentemente a claritromicina interfere com a absorção da zidovudina, quando estas medicações são administradas simultaneamente, esta interação poderá ser evitada intercalando-se as doses de ambas as medicações com no mínimo 4 horas de diferença.

amoxicilina

- A probenecida inibe a excreção renal da amoxicilina. O uso concomitante de probenecida e amoxicilina pode resultar em um aumento do nível de amoxicilina no sangue.
- A amoxicilina não deve ser administrada junto com antibacterianos bacteriostáticos (tetraciclina, eritromicina, sulfonamidas, cloranfenicol), já que pode ocorrer um efeito antagônico.
- ampicilina, gentamicina, canamicina, tobramicina, ácido clavulânico e sulbactam quando administrados simultaneamente com amoxicilina pode ocorrer ação bactericida sinérgica.
- Aminoglicosídeos e penicilinas são física e/ou quimicamente incompatíveis e podem inativar um ao outro mutuamente “in vitro”. Penicilinas podem inativar aminoglicosídeos nas amostras de soros “in vitro” dos pacientes recebendo ambas as drogas, as quais podem produzir erroneamente uma diminuição nos resultados dos ensaios séricos de aminoglicosídeos nas amostras de soro.
- A administração de alopurinol durante o tratamento com amoxicilina pode aumentar a probabilidade de ocorrência de reações alérgicas da pele.
- A absorção da digoxina, quando usada simultaneamente, pode ser aumentada durante o tratamento com amoxicilina.
- A exemplo do que ocorre com outros antibióticos de amplo espectro, a amoxicilina pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais. Nestes casos recomenda-se o uso de métodos contraceptivos alternativos ou adicionais.

esomeprazol

- Como ocorre com outros IBPs, a acidez intragástrica reduzida durante o tratamento com esomeprazol pode elevar ou reduzir a absorção das substâncias se o mecanismo da absorção for influenciado pelos níveis da acidez gástrica. Em comum com o uso de outros inibidores da secreção ácida ou antiácidos, a absorção de cetoconazol e itraconazol pode diminuir durante o tratamento com esomeprazol.
 - O esomeprazol inibe sua principal enzima de metabolização, CYP2C19. A administração concomitante de 30 mg de esomeprazol resultou em uma redução de 45% da depuração de diazepam, um substrato do CYP2C19. É improvável que essa interação tenha relevância clínica.
 - A administração concomitante de 40 mg de esomeprazol resultou em um aumento de 13% dos níveis plasmáticos de fenitoína em pacientes epiléticos; o ajuste de dose não foi necessário nesse estudo.
 - A administração concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados com varfarina mostrou que, apesar de uma discreta elevação na concentração plasmática do isômero menos potente da varfarina, o isômero-R, os tempos de coagulação estavam dentro da faixa aceitável. Contudo, no uso pós-comercialização tem sido relatados casos clinicamente significativos de elevação do INR durante o tratamento concomitante com a varfarina. É recomendado monitoramento cuidadoso quando o tratamento com a varfarina ou outros derivados cumarínicos é iniciado ou finalizado.
 - Em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de 40 mg de esomeprazol resultou em um aumento de 32% na AUC de concentração plasmática vs. tempo e um prolongamento de 31% da meia-vida de eliminação, mas nenhuma elevação significativa nos níveis do pico plasmático de cisaprida. O discreto prolongamento do intervalo Qtc observado após a administração isolada de cisaprida, não se intensificou quando a cisaprida foi administrada em associação com esomeprazol.
- Foi relatada a interação de omeprazol com alguns fármacos antirretrovirais. Não são conhecidos a importância clínica e os mecanismos dessas interações relatadas. O aumento do pH gástrico durante o tratamento com omeprazol pode alterar a absorção do fármaco antirretroviral. Outros possíveis mecanismos de interação são via CYP2C19. Para alguns fármacos antirretrovirais, como atazanavir e nelfinavir, níveis séricos reduzidos foram relatados quando administrados juntamente com omeprazol e administração concomitante não é recomendada. Para outros fármacos antirretrovirais, como saquinavir, níveis séricos elevados foram relatados. Existem também alguns fármacos antirretrovirais para os quais níveis séricos inalterados foram relatados quando administrados como omeprazol.
- Devido aos efeitos farmacodinâmicos similares e às propriedades farmacocinéticas de omeprazol e esomeprazol, não é recomendada administração concomitante com esomeprazol e fármacos antirretrovirais, como atazanavir e nelfinavir.
 - Estudos que avaliaram a administração concomitante de esomeprazol e naproxeno ou rofecoxibe não identificaram interação clinicamente relevante.
 - Foi demonstrado que o esomeprazol não apresenta efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de amoxicilina ou quinidina.

Resultados de estudos em indivíduos saudáveis mostraram uma interação farmacocinética /farmacodinâmica entre o clopidogrel (300 mg, dose de ataque/75 mg, dose de manutenção diária) e esomeprazol (40 mg via oral, diariamente), resultando em diminuição da exposição ao metabólito ativo do clopidogrel em média de 40% , e resultando em uma redução da inibição máxima (ADP induzida) de agregação de plaquetas em média de 14%.

No entanto, é incerta a importância da extensão clínica desta interação. Um estudo prospectivo, randomizado (mas incompleto), em mais de 3760 pacientes, comparando placebo com omeprazol 20 mg em pacientes tratados com clopidogrel e AAS e outros não-randomizados, análises post-hoc de dados de grandes estudos randomizados e prospectivos, de resultados clínicos (em mais de 47000 pacientes) não apresentaram qualquer evidência de um risco aumentado para o resultado cardiovascular adverso quando clopidogrel e IBP, incluindo esomeprazol, foram administrados concomitantemente.

Os resultados de uma série de estudos observacionais são inconsistentes em relação ao aumento do risco ou nenhum risco aumentado de eventos cardiovasculares tromboembólicos quando o clopidogrel é administrado em conjunto com um inibidor de bomba de próton (IBP).

Quando clopidogrel foi administrado em conjunto a uma combinação de dose fixa de esomeprazol 20 mg) + AAS (81mg) comparado ao clopidogrel isolado em um estudo em voluntários saudáveis, houve uma diminuição da exposição de quase 40% do metabólito ativo de clopidogrel. No entanto, os níveis máximos de inibição (ADP induzida) de agregação plaquetária nesses indivíduos eram os mesmos, tanto no grupo de clopidogrel, como naquele de clopidogrel + combinação (esomeprazol + AAS), provavelmente devido à administração concomitante de doses baixas de AAS.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

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

Características físicas e organolépticas:

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ESOGASTRO IBP® deve ser administrado por via oral, com líquido e conforme orientação médica.

Tratamento tríplice (por uma ou duas semanas)

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

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

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

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

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

	8° - 35° dia (tratamento com esomeprazol magnésico tri- hidratado)	-	-	1 comprimido revestido antes do café da manhã em jejum. ⁽³⁾
--	--	---	---	--

⁽¹⁾ Tratamento durante 7 dias.

⁽²⁾ Tratamento com esomeprazol por mais 14 dias.

⁽³⁾ Tratamento com esomeprazol por mais 28 dias.

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

Tabela Posológica				
Tratamento para <i>Helicobacter pylori</i>	Dias de Tratamento	amoxicilina 500 mg	claritromicina 500 mg	esomeprazol 20 mg
	1° – 14° dia (tratamento tríplice)	2 cápsulas antes do café da manhã em jejum e 2 cápsulas antes do jantar (noite). ⁽¹⁾	1 comprimido revestido antes do café da manhã em jejum e 1 comprimido revestido antes do jantar (noite). ⁽¹⁾	1 comprimido revestido antes do café da manhã em jejum e 1 comprimido revestido antes do jantar (noite). ⁽¹⁾
	15° - 28° dia (tratamento com esomeprazol magnésico tri- hidratado)	-	-	1 comprimido revestido antes do café da manhã em jejum ⁽²⁾
	15° - 42° dia (tratamento com esomeprazol magnésico tri- hidratado)	-	-	1 comprimido revestido antes do café da manhã em jejum ⁽³⁾

⁽¹⁾ Tratamento durante 14 dias.

⁽²⁾ Tratamento com esomeprazol por mais 14 dias.

⁽³⁾ Tratamento com esomeprazol por mais 28 dias.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Os seguintes eventos adversos são esperados para os componentes de **ESOGASTRO IBP®** isoladamente:

- claritromicina

A maioria das reações adversas observadas em triagem clínica foi branda e de natureza transitória. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram algumas perturbações gastrointestinais, como náusea, dispepsia (indigestão ou indisposição estomacal), dor abdominal, vômito e diarreia.

Outras reações adversas foram cefaleia, paladar alterado e elevação transitória de enzimas hepáticas.

Como ocorre com outros macrolídeos, disfunção hepática, incluindo aumento de enzimas hepáticas, hepatite colestática e/ou hepatocelular, com ou sem icterícia, tem sido frequentemente relatada com claritromicina. Esta disfunção hepática pode ser severa, sendo usualmente reversível.

Em situações muito raras, insuficiência hepática com desenlace fatal foi relatada e geralmente estava associada com doenças subjacentes severas e/ou medicações concomitantes.

Raramente, a eritromicina, outro macrolídeo do grupo da claritromicina, foi associada com arritmias ventriculares, incluindo taquicardia ventricular e “Torsades de Pointes”, em indivíduos com prolongamento de intervalos QT.

Estudos epidemiológicos que investigam o risco de eventos adversos cardiovasculares com macrolídeos mostraram resultados variáveis.

Alguns estudos observacionais identificaram um raro risco a curto prazo de arritmia, infarto do miocárdio e mortalidade cardiovascular associada a macrolídeos, incluindo claritromicina.

A consideração desses achados deve ser equilibrada com os benefícios do tratamento ao prescrever claritromicina.

Glossite, estomatite e monilíase oral foram relatadas na terapêutica com claritromicina.

Reações alérgicas, desde urticária e erupções cutâneas leves, até anafilaxia e síndrome de Stevens-Johnson, foram relatadas.

Houve relatos de efeitos transitórios sobre o sistema nervoso central, variando de tontura, ansiedade, insônia e pesadelos, a confusão, alucinação e psicose; não foi estabelecida uma relação de causa/efeito.

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

De incidência rara têm-se a trombocitopenia.

As reações adversas mais comuns e frequentes relacionadas à terapia com claritromicina tanto na população adulta quanto pediátrica são: náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia e paladar alterado. Estas reações adversas geralmente são de intensidade leve e são consistentes com o perfil de segurança conhecido dos antibióticos macrolídeos.

Não houve diferença significativa na incidência destes efeitos gastrointestinais durante os estudos clínicos entre a população de pacientes com ou sem infecções micobacterianas pré-existentes.

Reações comuns ($> 1/100$ e $\leq 1/10$)

- Distúrbios psiquiátricos: insônia.
- Distúrbios de sistema nervoso: disgeusia, cefaleia e ageusia
- Distúrbios gastrointestinais: diarreia, vômito, dispepsia, náusea e dor abdominal.
- Distúrbios hepatobiliares: exames de função hepática anormal.
- Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: rash e hiperidrose.

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$)

- Infecções e infestações: candidíase e infecção vaginal.
- Sistema sanguíneo e linfático: leucopenia.
- Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade.
- Distúrbios nutricionais e do metabolismo: anorexia e diminuição de apetite.
- Distúrbios psiquiátricos: ansiedade.
- Distúrbios de sistema nervoso: tontura, sonolência e tremor.
- Distúrbios do ouvido e labirinto: vertigem, deficiência auditiva e tinido.
- Distúrbios cardíacos: eletrocardiograma QT prolongado e palpitações.
- Distúrbios gastrointestinais: gastrite, estomatite, glossite, constipação, boca seca, eructação e flatulência.
- Distúrbios hepatobiliares: alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase aumentadas.
- Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: prurido e urticária.
- Distúrbios gerais: astenia.

Reações de frequência desconhecida

- Infecções e infestações: colite pseudomembranosa, erisipela.
- Sistema sanguíneo e linfático: agranulocitose e trombocitopenia.
- Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, angioedema.
- Distúrbios psiquiátricos: transtorno psicótico, estado de confusão, despersonalização, depressão, desorientação, alucinações, sonhos anormais e mania.
- Distúrbios de sistema nervoso: convulsão, ageusia, parosmia, anosmia e parestesia.
- Distúrbios do ouvido e labirinto: surdez.
- Distúrbios cardíacos: torsades de pointes, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e potencial aumento do risco de óbito em pacientes com condições cardíacas prévias.
- Distúrbios vasculares: hemorragia.
- Distúrbios gastrointestinais: pancreatite aguda, descoloração da língua e dos dentes.
- Distúrbios hepatobiliares: disfunção hepática e icterícia hepatocelular.
- Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos (Síndrome DRESS), acne.
- Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conectivos: miopatia.
- Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal e nefrite intersticial.
- Laboratoriais: INR aumentada, tempo de protrombina aumentado e cor de urina anormal.
- É esperado que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam iguais nos adultos.

Pacientes imunocomprometidos

Em pacientes com AIDS ou outros pacientes imunocomprometidos tratados com doses mais elevadas de claritromicina durante períodos prolongados para infecções por micobactérias, é frequentemente difícil distinguir os eventos adversos possivelmente associados com a administração de claritromicina dos sinais da doença subjacente ou de uma doença intercorrente.

Em pacientes adultos, os eventos adversos relatados por pacientes tratados com doses totais diárias de 1000 mg de claritromicina foram: náuseas e vômitos, alteração do paladar, dor abdominal, diarreia, eritema, flatulência, cefaleia, obstipação, alterações da audição, elevação sérica das transaminases glutâmico oxalacética (TGO) e glutâmico pirúvica (TGP). Eventos adicionais de baixa frequência incluíram: dispneia, insônia e boca seca.

Nesses pacientes imunocomprometidos, a avaliação dos exames laboratoriais foi realizada analisando-se os valores muito fora dos níveis normais para os testes especificados. Com base nesse critério, cerca de 2 a 3% dos pacientes que receberam 1000 mg de claritromicina ao dia apresentaram níveis intensamente anormais de transaminases e contagem anormalmente baixa de plaquetas e leucócitos. Uma porcentagem menor de pacientes também apresentou níveis elevados de ureia nitrogenada sanguínea (BUN).

- amoxicilina

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

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

Reações muito raras ($\leq 1/10.000$)

- Leucopenia reversível (inclusive neutropenia grave ou agranulocitose), trombocitopenia reversível e anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina;
- Como com outros antibióticos, reações alérgicas graves, inclusive edema angioneurótico, anafilaxia, doença do soro e vasculite por hipersensibilidade. Em caso de reação de hipersensibilidade, deve-se descontinuar o tratamento;
- Hipercinesia, vertigem e convulsões (podem ocorrer convulsões em pacientes com função renal prejudicada ou que usam altas dosagens) e meningite asséptica;
- Candidíase mucocutânea;
- Colite associada a antibióticos (inclusive colite pseudomembranosa e colite hemorrágica), língua pilosa negra; há relatos de descoloração superficial dos dentes em crianças;
- Hepatite e icterícia colestásica; aumento moderado de AST ou ALT (o significado desse aumento ainda não está claro);
- Reações cutâneas com eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa e exantema pustuloso generalizado agudo;
- Nefrite intersticial e cristalúria.
- Síndrome de Kounis (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”);

- esomeprazol

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

Reações comuns ($> 1/100$ e $\leq 1/10$)

- Desordens do Sistema Nervoso: cefaleia.
- Desordens gastrointestinais: dor abdominal, diarreia, flatulência, náuseas/vômitos e constipação.

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$)

- Desordens do metabolismo e nutrição: edema periférico.
- Desordens psiquiátricas: insônia.
- Desordens do Sistema Nervoso: tontura, parestesia e sonolência.
- Desordens do labirinto e audição: vertigem.
- Desordens gastrointestinais: boca seca.
- Desordens hepatobiliares: aumento das enzimas hepáticas.
- Desordens da pele e tecido subcutâneo: dermatite, prurido, urticária e rash.

Reações raras ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$)

- Desordens do sangue e sistema linfático: leucopenia e trombocitopenia.
- Desordens do sistema imune: reações de hipersensibilidade, como por exemplo, angioedema, reação/choque anafilático.
- Desordens do metabolismo e nutrição: hiponatremia.
- Desordens psiquiátricas: agitação, confusão e depressão.
- Desordens do Sistema Nervoso: distúrbios do paladar.
- Desordens visuais: visão turva.
- Desordens respiratórias, torácica e do mediastino: broncoespasmo.
- Desordens gastrointestinais: estomatite e candidíase gastrointestinal.
- Desordens hepatobiliares: hepatite com ou sem icterícia.
- Desordens da pele e tecido subcutâneo: alopecia, fotossensibilidade, lúpus eritematoso cutâneo subagudo.
- Desordens músculo esquelético, do tecido conectivo e ossos: artralgia e mialgia.
- Desordens gerais e do local de aplicação: mal-estar, hiperidrose e febre.

Reações muito raras ($\leq 1/10.000$)

- Desordens do sangue e sistema linfático: agranulocitose e pancitopenia.
- Desordens psiquiátricas: agressividade e alucinação.
- Desordens hepatobiliares: insuficiência hepática e encefalopatia hepática.
- Desordens da pele e tecido subcutâneo: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.
- Desordens músculo esquelético, do tecido conectivo e ossos: fraqueza muscular.
- Desordens renais e urinárias: nefrite intersticial.

- Desordens do sistema reprodutivo e mamas: ginecomastia, hipomagnesemia, hipomagnesemia grave pode resultar em hipocalcemia, a hipomagnesemia também pode causar hipocalcemia e colite microscópica.

Reações de frequência desconhecida

- Desordens gastrointestinais: hipersecreção ácida de rebote.

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

10. SUPERDOSE

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

- **amoxicilina:** 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.

A amoxicilina pode ser removida da circulação por hemodiálise.

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

Em casos de superdosagem, o tratamento deve ser sintomático e medidas de suporte gerais devem ser utilizadas. Os sintomas descritos após a ingestão oral de uma dose de 280 mg de esomeprazol foram alterações gastrointestinais como náusea e fezes amolecidas e fraqueza.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0235.1096

Registrado por: **EMS S/A**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

Indústria Brasileira

Produzido por:

amoxicilina tri-hidratada

MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Jaguariúna/SP

Ou

MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

São Jerônimo/RS

claritromicina

EMS S/A

Hortolândia/SP

Ou

NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Manaus/AM

esomeprazol magnésico tri-hidratado

NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Manaus/AM



VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA

SAC: 0800-019 19 14



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/02/2026.

bula-prof-762354-EMS-v1

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
N/A	N/A	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2025	0095887/26-1	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento deliberação convencional	29/01/2025	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Embalagem com 28 cápsulas duras de 500 mg + 14 comprimidos revestidos de 500 mg + 42 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg, ou embalagem com 28 cápsulas duras de 500 mg + 14 comprimidos revestidos de 500 mg + 28 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg, ou embalagem com 56 cápsulas duras de 500 mg + 28 comprimidos revestidos de 500 mg + 42 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg.
19/12/2025	1627871/25-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções	VP / VPS	Embalagem com 28 cápsulas duras de 500 mg + 14 comprimidos revestidos de 500 mg + 42 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg, ou embalagem com 28 cápsulas duras de 500 mg + 14 comprimidos revestidos de 500 mg + 28 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg, ou embalagem com 56 cápsulas duras de 500 mg + 28 comprimidos revestidos de 500 mg + 42 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg.

27/03/2025	0420695/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/05/2022	2656909/22-4 2657195/22-1	Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas Substituição maior de local de fabricação de medicamento de liberação modificada	05/02/2024	VP Apresentações Composição 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Dizeres legais VPS Apresentações Composição 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose Dizeres legais	VP / VPS	Embalagem com 28 cápsulas duras de 500 mg + 14 comprimidos revestidos de 500 mg + 42 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg, ou embalagem com 28 cápsulas duras de 500 mg + 14 comprimidos revestidos de 500 mg + 28 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg, ou embalagem com 56 cápsulas duras de 500 mg + 28 comprimidos revestidos de 500 mg + 42 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg.
------------	--------------	--	------------	----------------------------------	--	------------	--	----------	--

25/05/2021	2019562/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Embalagem com 7 ou 14 blísteres contendo 4 cápsulas duras de 500 mg de amoxicilina tri-hidratada, 2 comprimidos revestidos de 500 mg de claritromicina e 2 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg de esomeprazol magnésico tri-hidratado cada + 14 ou 28 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg de esomeprazol magnésico tri-hidratado.
							5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	
11/02/2021	0563436/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2020	2714863/20-7	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	18/11/2020	Dizeres legais	VP	Embalagem com 7 ou 14 blísteres contendo 4 cápsulas duras de 500 mg de amoxicilina tri-hidratada, 2 comprimidos revestidos de 500 mg de claritromicina e 2 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg de esomeprazol magnésico tri-hidratado cada + 14 ou 28 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg de esomeprazol magnésico tri-hidratado.
							Dizeres legais 9. Reações Adversas	VPS	
27/08/2018	0840841/18-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2018	0199603/18-7	11098 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova apresentação restrita ao número de	06/08/2018	Apresentações 6. Como devo usar este medicamento?	VP	Embalagem com 7 ou 14 blísteres contendo 4 cápsulas duras de 500 mg de amoxicilina tri-hidratada, 2 comprimidos revestidos de 500 mg de claritromicina e 2 comprimidos revestidos de

					unidades farmacotécnicas		Apresentações 8. Posologia e modo de usar	VPS	liberação retardada de 20 mg de esomeprazol magnésico tri-hidratado cada + 14 ou 28 comprimidos revestidos de liberação retardada de 20 mg de esomeprazol magnésico tri-hidratado.
30/03/2017	0509030/17-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	Embalagem com 7 cartelas contendo cada (2 comprimidos revestidos de liberação retardada de esomeprazol magnésico tri- hidratado 20mg, 2 comprimidos revestidos de claritromicina 500mg, 4 cápsulas de amoxicilina 500mg) + 4 blísteres contendo cada 7 comprimidos revestidos de liberação retardada de esomeprazol magnésico tri- hidratado 20mg
16/09/2016	N/A	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão do Paciente: - Identificação do medicamento - Quais os males que este medicamento pode me causar? Versão do Profissional de Saúde: - Identificação do medicamento - Reações adversas	VP/ VPS	Embalagem com 7 cartelas contendo cada (2 comprimidos revestidos de liberação retardada de esomeprazol magnésico tri- hidratado 20mg, 2 comprimidos revestidos de claritromicina 500mg, 4 cápsulas de amoxicilina 500mg) + 4 blísteres contendo cada 7 comprimidos revestidos de liberação retardada de esomeprazol magnésico tri- hidratado 20mg.
24/03/2015	0255626/15-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO -	N/A	N/A	N/A	N/A	O que devo saber antes de usar esse medicamento?	VP/ VPS	Embalagem com 7 cartelas contendo cada (2 comprimidos revestidos de

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12							liberação retardada de esomeprazol magnésico tri-hidratado 20mg, 2 comprimidos revestidos de claritromicina 500mg, 4 cápsulas de amoxicilina 500mg) + 4 blísteres contendo cada 7 comprimidos revestidos de liberação retardada de esomeprazol magnésico tri-hidratado 20mg.
12/09/2014	0757656/14-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/ VPS	Embalagem com 7 cartelas contendo cada (2 comprimidos revestidos de liberação retardada de esomeprazol magnésico tri-hidratado 20mg, 2 comprimidos revestidos de claritromicina 500mg, 4 cápsulas de amoxicilina 500mg) + 4 blísteres contendo cada 7 comprimidos revestidos de liberação retardada de esomeprazol magnésico tri-hidratado 20mg.