

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Helipak K -yhdistelmäpakkaus:
Zolt 30 mg kovat enterokapselit
Zeclar 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Amorion 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Zolt 30 mg enterokapseli sisältää lansopratsolia 30 mg.
Yksi Zeclar 500 mg tabletti sisältää klaritromysiiniä 500 mg.
Yksi Amorion 500 mg tabletti sisältää amoksisilliinitrihydraattia vastaten amoksisilliinia 500 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi Zolt 30 mg enterokapseli sisältää mannitolia 12,55 mg ja sakkaroosia 200,949 mg.
Yksi Zeclar 500 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää natriumia 6,1 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Zolt 30 mg, enterokapseli, kova

Kapseli, jossa on läpinäkymätön, valkoinen pohja- ja kansiosa. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia pallomaisia mikrorakeita.

Zeclar 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen ja soikea kalvopäällysteinen tabletti, koko noin 19 x 9 x 7 mm.

Amorion 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai kermanvärinen, pitkänomainen, kaksoiskupera, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti, koko noin 7 x 18 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Helikobakteeri-infektion hoito pohjukaissuoli- ja mahahaavapotilailla

- joilla on tiedossa oleva tai epäilty metronidatsoli-resistentti *H. pylori* -kanta, tai
- joiden primaarihoito protonipumpun estäjä + amoksisilliini + metronidatsoli -kombinaatiolla tai kolmoishoidolla vismuttisubstiraatti + tetrasykliini + metronidatsoli on epäonnistunut.

4.2 Annostus ja antotapa

Yhdistelmäpakkauksessa olevat lääkkeet annetaan seitsemän päivän hoitokuurina seuraavasti:

Aikuiset:

Zolt:

Yksi enterokapseli 2 kertaa vuorokaudessa vähintään 30 minuuttia ennen ruokaa (ks. kohta 5.2). Enterokapselit on nieltävä kokonaisina riittävän nestemäärän kanssa. Kapselia ei saa pureskella eikä murskata.

Potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia: tutkimukset ja kliininen käytäntö viittaavat siihen, että lääkkeen oton helpottamiseksi kapselin voi avata ja rakeet sekoittaa pieneen määrään vettä, omena- tai

tomaattimehua tai sirotella pieneen määrään pehmeää ruokaa (esim. jogurttiin, omenasoseeseen). Kapselin voi myös avata ja rakeet sekoittaa 40 millilitraan omenamehua nenä-mahaletkun kautta annettavaksi (ks. kohta 5.2). Suspensio tai seos on otettava heti valmistamisen jälkeen.

Zeclar:

Yksi tabletti 2 kertaa vuorokaudessa. Ruokailu ei vaikuta Zeclar-tablettien imeytymiseen.

Amorion:

Kaksi tablettia 2 kertaa vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat:**Zolt:**

Maksimi suositeltu lansopratsolin vuorokausiannos on 30 mg. Annostus tällöin Zolt 30 mg kapseli kerran vuorokaudessa tai Zolt 15 mg kapseli 2 kertaa vuorokaudessa.

Zeclar ja Amorion:

Klaritromysiinin ja amoksisilliinin annostus on sama kuin aikuisille.

Pediatriset potilaat:

Ei suositella lapsille.

Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta:**Zolt:**

Munuaisten vajaatoiminta: Annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta: Jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, häntä tulee seurata säännöllisesti ja vuorokausiannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Tavanomaisen 30 mg:n annoksen sijasta hoito voidaan tällöin yksilöllisesti toteuttaa 15–30 mg:n annoksin. Annostus tällöin Zolt 15 mg kapseli 1–2 kertaa vuorokaudessa.

Zeclar:

Munuaisten vajaatoiminta: Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, klaritromysiinin annos on puolitettava. Annostus tällöin Zeclar 250 mg tabletteja 2 kertaa vuorokaudessa.

Amorion:

Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta: Jos kreatiniinipuhdistuma on 10–30 ml/min, amoksisilliinin annostus on 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta: Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, amoksisilliinin annostus on 500 mg kerran vuorokaudessa.

Maksan vajaatoiminta: Annostuksessa on noudatettava varovaisuutta, ja maksan toimintaa on seurattava säännöllisin välein (ks. kohta 4.8).

Ks. lisäksi Helipak K -yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erilliset dokumentaatiot.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, mille tahansa penisilliinille, makrolidiantibioteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Jonkin muun beetalaktaamiantibiootin (esim. jonkin kefalosporiinin, karbapeneemin tai monobaktaamin) aiheuttama aikaisempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksia)
- Samanaikainen atsanaviirin käyttö
- Samanaikainen ergotalkaloidien, kuten ergotamiinin tai dihydroergotamiinin käyttö
- Samanaikainen tikagrelorin ja ranolatsiinin käyttö
- Samanaikainen käyttö suun kautta otettavan midatsolaamin kanssa
- Samanaikainen terfenadiinin, sisapridin, pimotsidin tai astemitsolin käyttö

- Samanaikainen HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) lovastatiinin ja simvastatiinin käyttö
- Hypokalemia (QT-ajan pidentyminen)
- QT-ajan pidentyminen (synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-ajan pidentyminen) tai kammioarytmiat, kuten kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Samanaikainen kolkisiinin käyttö
- Helipak K -yhdistelmävalmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on sekä vaikea maksan vajaatoiminta että munuaistoiminnan häiriö.

Ks. lisäksi Helipak K -yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erilliset dokumentaatiot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Helipak K -yhdistelmähoito annetaan seitsemän päivän hoitokuurina. Pitkäaikaiseen hoitoon liittyvät varoitukset on kuvattu yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erillisissä valmisteyhteenvedoissa.

Zolt:

Lansopratsolin annossa on noudatettava varovaisuutta keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Lansopratsolin vähentämä mahalaukun happamuus oletettavasti lisää ruoansulatuskanavassa normaalisti esiintyvien bakteerien määrää mahalaukussa. Lansopratsolihoito voi hieman suurentaa ruoansulatuskanavan infektioiden (esim. *Salmonella* ja *Campylobacter*) riskiä.

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin subakuutin kutaanisen lupus erythematosuksen (SCLE). Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Zolt –valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromogranini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi lansopratsolihoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittauksia (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

Zolt-kapselit sisältävät sakkaroosia ja mannitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä. Mannitoli voi olla lievästi laksatiivinen.

Zeclar:

Klaritromysiini erittyy pääasiassa maksan kautta. Siksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa tätä antibioottia potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8) on ilmoitettu. Joillakin potilailla on mahdollisesti ollut entuudestaan maksasairaus tai he ovat mahdollisesti käyttäneet muita maksatoksisia valmisteita. Potilaita on neuvottava lopettamaan hoito ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos heille kehittyy maksasairauden oireita ja löydöksiä, esim. ruokahaluttomuutta, ikterusta, virtsan tummuutta, kutinaa tai vatsan alueen aristusta.

Varovaisuutta on myös noudatettava annettaessa klaritromysiinia potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Klaritromysiiniä ei saa määrätä raskauden aikana, ellei hoidon hyötyjä ja riskejä ole arvioitu

huolellisesti. Tämä pätee etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Ristiresistenssin mahdollisuus klaritromysiinin, muiden makrolidivalmisteiden sekä linkomysiinin ja klindamysiinin kesken on huomioitava.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kolkisiinimyrkytyksiä etenkin iäkkäillä potilailla ja/tai potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, kun klaritromysiiniä ja kolkisiinia on käytetty samanaikaisesti. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.5). Kolkisiinin ja klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Pseudomembranoottista koliittia on ilmoitettu lähes kaikkia mikrobilääkkeitä, myös klaritromysiiniä käytettäessä, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Lähes kaikkien antibioottien käyttöön on raportoitu liittyneen *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaa ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista hengenvaaralliseen koliittiin. Antibioottien käyttö vaikuttaa paksusuolen normaaliflooraan, mikä voi johtaa *C. difficile*n liikakasvuun. *C. difficile*n aiheuttaman ripulin mahdollisuus on otettava huomioon, jos antibioottien käytön yhteydessä ilmenee ripulia. *C. difficile*n aiheuttamaa ripulia on raportoitu ilmenneen jopa kaksi kuukautta antibioottien annostelun jälkeen, minkä vuoksi esitiedot on arvioitava huolellisesti. Klaritromysiinihoidon lopettamista on harkittava käyttöaiheesta riippumatta. Mikrobiologiset testit pitää tehdä ja aloittaa asianmukainen hoito. Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä ei saa käyttää.

Minkä tahansa antimikrobisen lääkehoidon, myös klaritromysiinin, käyttö *H. pylori* -infektion hoitoon voi johtaa lääkkeelle resistenttien mikrobien valikoitumiseen. Jos potilaalle kehittyy superinfektio, hänelle on tarjottava asianmukaista hoitoa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä klaritromysiiniä että triatsolobentsodiatsepiineja, kuten triatsolaamia tai laskimonsisäisesti tai bukkalisesti (suuonteloon) annettavaa midatsolaamia (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti muiden ototoksisten lääkkeiden, etenkin aminoglykosidien, kanssa. Kuuloa ja tasapainoelimen toimintaa on seurattava hoidon aikana ja sen jälkeen.

Kardiovaskulaariset tapahtumat:

Makrolideilla, kuten klaritromysiinillä, toteutetussa hoidossa on esiintynyt sydämen repolarisaation ja QT-ajan pidentymistä, mihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisen riski (ks. kohta 4.8). Siten koska kammioarytmioiden riski (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien) saattaa seuraavissa tilanteissa olla suurentunut, on noudatettava varovaisuutta annettaessa klaritromysiiniä seuraaville potilaille:

- potilaille, joilla on sepelvaltimotauti, vaikea sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriöitä tai kliinisesti merkittävä bradykardia
- potilaille, joilla on elektrolyyttihäiriö, kuten hypomagnesemia. Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on hypokalemia (ks. kohta 4.3).
- potilaille jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5)
- klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti astemitsolin, sisapridin, pimotsidin tai terfenadiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
- potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankinnainen QT-ajan pidentyminen tai anamneesissa kammioarytmioita (ks. kohta 4.3) ei saa käyttää klaritromysiiniä.

Epidemiologisissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu makrolidien aiheuttamien kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskiä, on saatu vaihtelevia tuloksia. Joissakin havainnointitutkimuksissa on havaittu harvinaista lyhytaikaista rytmihäiriön, sydäninfarktin ja kardiovaskulaarisen kuolleisuuden riskiä, joka liittyy makrolideihin, klaritromysiini mukaan lukien. Näitä havaintoja tulee punnita suhteessa hoidon etuihin, kun klaritromysiiniä määrätään.

Vakavien akuuttien yliherkkyysoireiden, kuten anafylaksin, vaikeiden ihoon kohdistuvien

haittavaikutusten (kuten akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymän, toksisen epidermaalisen nekrolyysin ja lääkeainehottuman, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä)), yhteydessä klaritromysiinihoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava kiireellisesti.

Klaritromysiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä käytetään samanaikaisesti CYP3A4-indusorien kanssa (ks. kohta 4.5).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, kun klaritromysiiniä määrätään yhdessä muiden statiinien kanssa. Rabdomyolyyssia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet statiineja samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja löydösten varalta. Tilanteissa, joissa klaritromysiinin samanaikaista käyttöä statiinien kanssa ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Tällöin on harkittava sellaisen statiinin käyttöä, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini, ks. kohta 4.5).

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet / insuliini: Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden (kuten esim. sulfonyyliureat) ja/tai insuliinin kanssa voi aiheuttaa merkitsevää hypoglykemiaa. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Suun kautta otettavat antikoagulantit: Klaritromysiinin ja varfariinin samanaikaiseen käyttöön liittyy vakavien verenvuotojen, INR-arvojen (International Normalized Ratio) merkitsevän suurenemisen ja protrombiiniajan merkitsevän pitenemisen riski (ks. kohta 4.5). INR-arvoja ja protrombiiniaikaa tulee seurata tiheästi, kun potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä ja suun kautta otettavia antikoagulantteja.

Mahdollinen ristiresistenssi klaritromysiinin ja muiden makrolidien sekä linkomysiinin ja klindamysiinin kesken on otettava huomioon.

Yksi Zeclar 500 mg tabletti sisältää 6,1 mg natriumia. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Amorion:

Ennen amoksisilliinihoidon aloittamista on selvitettävä huolellisesti, onko potilaalla esiintynyt aikaisemmin penisilliinien, kefalosporiinin tai muiden beetalaktaamiantibioottien aiheuttamia yliherkkyysoireita (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysoireita (kuten anafylaksian kaltaisia reaktioita ja vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aiemmin todettu penisilliiniyliherkkyys, ja atooppisilla potilailla. Jos potilas saa allergisen reaktion, amoksisilliinihoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

Kouristuksia voi esiintyä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, suuria annoksia saavilla potilailla tai potilailla, joilla on altistavia tekijöitä (esim. aikaisempia kouristuskohtauksia, hoidossa oleva epilepsia tai aivo- tai selkäydinkalvojen sairaus) (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoiminnassa annos on sovittava vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Hoitoa aloitettaessa ilmaantuva kuumeinen yleistynyt punoitus, johon liittyy märkärakkuloita, saattaa olla akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (AGEP) oire (ks. kohta 4.8). Tämä reaktio vaatii amoksisilliinihoidon lopettamista ja on jatkossa amoksisilliinihoidon vasta-aihe.

Amoksisilliinin käyttöä on vältettävä, jos epäillään mononukleosia, koska sen yhteydessä on havaittu tuhkarokkoa muistuttavaa ihottumaa amoksisilliinin käytön yhteydessä.

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu antibiootteihin liittyvää koliittia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievistä hengenvaaralliseen (ks. kohta 4.8). Siksi on tärkeää, että tämä diagnoosi otetaan huomioon, jos potilaalla esiintyy ripulia minkä tahansa antibiootihoidon aikana tai sen jälkeen. Jos antibiootihoidon yhteydessä esiintyy koliittia, amoksisilliinihoito on lopetettava heti, neuvoteltava lääkärin kanssa ja aloitettava asianmukainen hoito. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa käyttää tässä tilanteessa.

Amoksisilliinia saavilla potilailla on raportoitu harvoin protrombiiniajan pitenemistä. Samanaikaisesti antikoagulantteja käyttävien potilaiden asianmukaisesta seurannasta on huolehdittava. Suun kautta annettavien antikoagulanttien annosta voidaan joutua muuttamaan halutun antikoagulaatiotason säilyttämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Seerumin ja virtsan kohonnut amoksisilliinipitoisuudet vaikuttavat todennäköisesti tiettyihin laboratoriotuloksiin. Virtsan suurten amoksisilliinipitoisuuksien vuoksi väärät positiiviset tulokset ovat yleisiä kemiallisia menetelmiä käytettäessä.

Amoksisilliinihoidon aikana virtsan glukoosimäärityksissä tulisi käyttää entsymaattisia glukoosioksidaasiin perustuvia menetelmiä.

Amoksisilliini saattaa vääristää estriolimääritysten tuloksia raskaana olevilla naisilla.

Ks. lisäksi Helipak K -yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erilliset dokumentaatiot.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Zolt:

Lansopratsoli metaboloituu sytokromi P-450:een liittyvän lääkeaineita metaboloivan entsyymisysteemin kautta, joten interaktiot saman entsyymisysteemin kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa ovat mahdollisia. Varovaisuutta tulee noudattaa erityisesti, kun lansopratsolin kanssa käytetään tämän entsyymisysteemin metaboloimia lääkeaineita, joiden terapeuttinen leveys on kapea.

Teofylliini: Lansopratsoli pienentää teofylliinin pitoisuutta plasmassa, jolloin annoksen odotettu kliininen vaikutus voi heikentyä. Varovaisuutta tulee noudattaa näitä kahta lääkettä yhdistettäessä.

Takrolimuusi: Lansopratsolin samanaikainen käyttö suurentaa takrolimuusin pitoisuuksia plasmassa (takrolimuusi on CYP3A:n ja P-gp:n substraatti). Lansopratsolialtistus lisäsi keskimääräistä takrolimuusialtistusta enimmillään 81 %. Takrolimuusin pitoisuuksia plasmassa on hyvä seurata samanaikaista lansopratsolihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.

Fluvoksamiini: Jos lansopratsolia käytetään yhdessä CYP2C19-entsyymin toimintaa estävän fluvoksamiinin kanssa, annoksen pienentämistä on hyvä harkita. Lansopratsolin pitoisuudet plasmassa suurenevät jopa nelinkertaisiksi.

CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) saattavat pienentää lansopratsolin pitoisuuksia plasmassa huomattavasti.

Lansopratsoli voi vaikuttaa sellaisten lääkkeiden imeytymiseen, joiden kohdalla mahan pH-arvo vaikuttaa oleellisesti biologiseen hyötyosuuteen.

Atatsanaviiri: Eräissä tutkimuksissa todettiin, että kun lansopratsolia (60 mg kerran vuorokaudessa) ja atatsanaviiriä (400 mg) annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille, atatsanaviiri-altistus pieneni huomattavasti (AUC ja C_{max} pienenevät noin 90 %). Lansopratsolia ei tule käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.3).

Ketokonatsoli ja itrakonatsoli: Mahahappo voimistaa ketokonatsolin ja itrakonatsolin imeytymistä

ruoansulatuskanavasta. Lansopratsolin anto voi johtaa siihen, että ketokonatsolin ja itrakonatsolin pitoisuudet jäävät hoitotason alapuolelle, joten yhdistelmän käyttöä tulee välttää.

Digoksiini: Lansopratsolin ja digoksiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa digoksiinin pitoisuuksia plasmassa. Tästä syystä digoksiinin pitoisuuksia plasmassa tulee seurata huolellisesti, ja digoksiiniannosta tulee tarvittaessa muuttaa lansopratsolihoiton aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Lansopratsolin on todettu estävän kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) toimintaa *in vitro*. Ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta.

Lansopratsolilla ei ole todettu interaktioita tulehduskipulääkkeiden kanssa, mutta muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Antasidit ja sukralfaatti saattavat huonontaa lansopratsolin hyötyosuutta eikä niitä sen vuoksi tulisi ottaa tunnin sisällä Zolt-valmisteeseen ottamisesta.

Zeclar:

Samanaikainen käyttö ehdottoman vasta-aiheista (ks. kohta 4.3):

Sisapridi, pimotsidi, astemitsoli ja terfenadiini

Sisapridipitoisuuksien on ilmoitettu suurentuneen, kun klaritromysiiniä ja sisapridia on käytetty samanaikaisesti. Tämä voi johtaa QT-ajan pidentymiseen ja sydämen rytmihäiriöihin (mm. kammiotakykardia, kammiovärinä ja kääntyvien kärkien takykardia). Samanlaisia reaktioita on havaittu myös potilailla, jotka ovat käyttäneet klaritromysiiniä ja pimotsidia yhtä aikaa (ks. kohta 4.3).

Makrolidien on ilmoitettu vaikuttaneen terfenadiinin metaboliaan ja johtaneen terfenadiinipitoisuuksien suurenemiseen, johon on joskus liittynyt sydämen rytmihäiriöitä (esim. QT-ajan pidentyminen, kammiotakykardia, kammiovärinä ja kääntyvien kärkien takykardia) (ks. kohta 4.3). Tutkimuksessa, johon osallistui 14 tervettä koehenkilöä, klaritromysiinin ja terfenadiinin samanaikainen anto suurensi terfenadiinin happometaboliitin pitoisuuksia seerumissa 2–3-kertaisiksi ja pidensi QT-aikaa. Tällä ei kuitenkaan ollut kliinisesti havaittavaa vaikutusta. Samanlaisia vaikutuksia on havaittu myös astemitsolin ja muiden makrolidien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Ergotalkaloidit

Valmisteiden markkinoille tulon jälkeen saadut raportit viittaavat siihen, että klaritromysiinin käyttöön samanaikaisesti ergotamiinin tai dihydroergotamiinin kanssa on liittynyt akuuttia ergotismia, jonka oireina ovat vasospasmi sekä ääreisosien ja muiden kudosten (mm. keskushermoston) iskemia. Klaritromysiinin ja ergotalkaloidien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Suun kautta otettava midatsolaami

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), suun kautta annetun midatsolaamin AUC-arvo suureni 7-kertaiseksi. Suun kautta annettavan midatsolaamin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska ne metaboloituvat laajalti CYP3A4-entsyymin välityksellä ja samanaikainen klaritromysiinihoito nostaa niiden plasmapitoisuutta. Tämä suurentaa myopatian, mukaanlukien rabdomyolyyysi, riskiä. Rabdomyolyyysiä on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet näitä statiineja samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Jos klaritromysiinin käyttöä ei voida välttää, pitää lovastatiini- tai simvastatiinihoito keskeyttää klaritromysiinihoitokuurin ajaksi.

Varovaisuutta pitää noudattaa määrättäessä klaritromysiiniä statiinien kanssa. Tilanteissa, joissa

klaritromysiinin samanaikaista käyttöä statiinien kanssa ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määrämistä. Tällöin on harkittava sellaisen statiinin käyttöä, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini). Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja merkkien varalta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus klaritromysiiniin

CYP3A-indusorit (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) voivat indusoida klaritromysiinin metaboliaa, jolloin klaritromysiinipitoisuudet voivat laskea subterapeuttiselle tasolle ja hoidon teho voi heikentyä. CYP3A-indusorin pitoisuuksia plasmassa on ehkä myös seurattava, sillä ne voivat suurentua, kun klaritromysiini estää CYP3A-toimintaa (ks. myös käytössä olevan CYP3A4-estäjän tuotetiedot). Rifabutiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö johti seerumin rifabutiinipitoisuuksien suurenemiseen, klaritromysiinipitoisuuksien pienenemiseen ja uveittiriskin suurenemiseen.

Seuraavien lääkkeiden tiedetään tai epäillään vaikuttavan klaritromysiinin pitoisuuksiin veressä. Klaritromysiiniannostuksen muuttaminen tai vaihtoehtoisten hoitomuotojen harkitseminen voi olla tarpeen.

Flukonatsoli

Kun 21 terveelle vapaaehtoiselle annettiin samanaikaisesti flukonatsolia (200 mg/vrk) ja klaritromysiiniä (500 mg x 2/vrk), klaritromysiinin vakaan tilan minimipitoisuuden (C_{min}) keskiarvo suureni 33 % ja sen AUC-arvo 18 %. Lääkkeen aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, vakaan tilan pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi flukonatsolin samanaikaisen annon yhteydessä. Klaritromysiiniannosta ei tarvitse muuttaa.

Ritonaviiri

Farmakokinetiikan tutkimus osoitti, että ritonaviirin (200 mg 8 tunnin välein) ja klaritromysiinin (500 mg 12 tunnin välein) samanaikainen käyttö esti klaritromysiinin metaboliaa huomattavasti. Ritonaviirin samanaikainen käyttö suurensi klaritromysiinin C_{max} -arvoja 31 %, C_{min} -arvoja 182 % ja AUC-arvoja 77 %. 14-OH-klaritromysiinin muodostus estyi käytännössä täysin. Klaritromysiinin terapeuttinen leveys on suuri, joten annosmuutokset eivät todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaistoiminta on normaali.

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), klaritromysiiniannosta pitää pienentää 50 %.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pitää pienentää 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen (esim. nopeavaikutteiset klaritromysiinitabletit).

Yli 1 000 mg/vrk:n klaritromysiiniannoksia ei saa käyttää samanaikaisesti proteaasimestäjien kanssa.

Annoksen muuttamista samaan tapaan pitää harkita, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja ritonaviiria käytetään muiden HIV-proteaasin estäjien, kuten atatsanaviirin tai sakinaviirin, farmakokinetiikan tehosteaineena.

Efavirentsi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini

Voimakkaat CYP450-entsyymien indusorit, kuten efavirentsi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini, voivat nopeuttaa klaritromysiinin metaboliaa ja pienentää näin sen pitoisuuksia plasmassa. Toisaalta mikrobiologisesti aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuudet suurenevät. Klaritromysiinin ja 14-OH-klaritromysiinin mikrobiologisissa vaikutuksissa eri bakteereihin on kuitenkin eroja, joten klaritromysiinin ja entsyymi-indusorien samanaikainen anto voi heikentää tavoiteltua hoitovaikutusta.

Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A:han perustuvat yhteisvaikutukset

Klaritromysiinin tiedetään estävän CYP3A:n toimintaa. Jos klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti jonkin pääasiassa CYP3A:n kautta metaboloituvan lääkkeen kanssa, kyseisen lääkkeen pitoisuudet voivat suurentua, mikä saattaa voimistaa tai pidentää sekä lääkkeen hoitovaikutusta että sen haittavaikutuksia.

Klaritromysiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP3A:n substraateiksi tiedettyjä lääkkeitä, etenkin jos CYP3A:n substraatin turvallinen pitoisuusalue on kapea (esim. karbamatsepiini) ja/tai substraatti metaboloituu suuressa määrin tämän entsyymin vaikutuksesta.

Annostusmuutoksia voidaan harkita, ja pääasiassa CYP3A:n kautta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa pitää mahdollisuuksien mukaan seurata tarkoin, jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiinihoitoa.

Seuraavien lääkkeiden tai lääkeryhmien tiedetään tai epäillään metaboloituvan saman CYP3A-isoentsyymin kautta: alpratsolaami, astemitsoli, karbamatsepiini, silostatsoli, sisapridi, siklosporiini, disopyramidi, ergotalkaloidit, lovastatiini, metyyliiprednisoloni, midatsolaami, omepratsoli, peroraaliset antikoagulantit (esim. varfariini), epätyypilliset psykoosilääkkeet (esim. ketiapiini), pimotsidi, kinidiini, rifabutiini, sildenafili, simvastatiini, sirolimuusi, takrolimuusi, terfenadiini, triatsolaami ja vinblastiini (lista ei ole täydellinen). Läkkeitä, joiden yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa välittyvät vastaavilla mekanismeilla muiden CYP450-järjestelmän isoentsyymien kautta, ovat mm. fenytoiini, teofylliini ja valproaatti.

Rytmihäiriölääkkeet

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kääntyvien kärkien takykardiaa, kun klaritromysiiniä on käytetty yhdessä kinidiinin tai disopyramidin kanssa. Potilaan EKG:tä pitää seurata QT-välin pidentymisen varalta, kun klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti näiden lääkkeiden kanssa. Myös näiden lääkkeiden pitoisuuksia seerumissa pitää seurata.

Hypoglykemiaa on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, kun klaritromysiiniä on käytetty yhdessä disopyramidin kanssa. Tästä johtuen veren sokeriarvoja pitää seurata klaritromysiinin ja disopyramidin samanaikaisen käytön aikana.

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet/insuliini

Tiettyjä suun kautta otettavia diabetesläkkeitä käytettäessä, esim. nateglinidi ja repaglinidi, klaritromysiinin aiheuttama CYP3A-entsyymin esto saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa.

Omepratsoli

Klaritromysiiniä (500 mg 8 tunnin välein) annettiin terveille aikuisille yhdessä omepratsolin kanssa (40 mg/vrk). Omepratsolin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa suurenevät (C_{max} suureni 30 %, AUC_{0-24} taas 89 % ja $t_{1/2}$ vuorostaan 34 %), kun samanaikaisesti käytettiin klaritromysiiniä. Mahan pH-keskiarvo 24 tunnin ajalta oli 5,2 pelkkää omepratsolia käytettäessä ja 5,7, kun omepratsolia käytettiin yhdessä klaritromysiinin kanssa.

Sildenafili, tadalafili ja vardenafiili

Kaikki nämä fosfodiesteriinin estäjät metaboloituvat ainakin osittain CYP3A-välitteisesti, ja samanaikaisesti käytetty klaritromysiini voi estää CYP3A-toimintaa. Klaritromysiinin samanaikainen käyttö sildenafilin, tadalafilin tai vardenafiilin kanssa suurentaa todennäköisesti altistusta

fosfodiesteriäasin estäjille. Sildenafilin, tadalafilin ja vardenafiliin annostuksen pienentämistä pitää harkita, jos samanaikaisesti käytetään klaritromysiiniä.

Teofylliini ja karbamatsepiini

Kliinisten tutkimustulosten mukaan veren teofylliini- ja karbamatsepiinipitoisuudet suurenevät lievästi, mutta tilastollisesti merkitsevästi ($p \leq 0,05$), kun näitä lääkkeitä annettiin samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Annoksen pienentämistä on ehkä harkittava.

Tolterodiini

Tolterodiinin metabolia tapahtuu ensisijaisesti CYP2D6-välitteisesti. Osalla väestöstä ei kuitenkaan ole CYP2D6-entsyymitoimintaa, ja näillä henkilöillä metabolian on havaittu tapahtuvan CYP3A:n välityksellä.

Tässä väestöryhmässä CYP3A-toiminnan estyminen suurentaa seerumin tolterodiinipitoisuuksia merkitsevästi. CYP3A-estäjää kuten klaritromysiiniä käytettäessä tolterodiiniannostuksen pienentäminen voi olla tarpeen potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6- metaboloijia.

Triatsolobentsodiatsepiinit (esim. alpratsolaami, midatsolaami, triatsolaami)

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (500 mg x 2), laskimoon annetun midatsolaamin AUC-arvo suureni 2,7-kertaiseksi. Jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa myös midatsolaamia laskimoon, hänen tilaansa on seurattava huolellisesti siltä varalta, että annosmuutokset ovat tarpeen. Kun midatsolaamia annetaan suuonteloon, jolloin lääkkeen presysteeminen eliminaatio saatetaan ohittaa, aiheutuvat yhteisvaikutukset ovat todennäköisesti samanlaisia kuin on todettu annettaessa midatsolaamia laskimoon, mutta eivät samanlaisia kuin annettaessa midatsolaamia suun kautta.

Samat varotoimet koskevat myös muita CYP3A:n välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja, kuten triatsolaamia ja alpratsolaamia. Jos taas bentsodiatsepiinien metabolia ei tapahdu CYP3A:n kautta (tematsepaami, nitratsepaami, loratsepaami), kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa ovat epätodennäköisiä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lääkkeiden yhteisvaikutuksista ja keskushermostoon kohdistuneista vaikutuksista (esim. uneliaisuus ja sekavuus), kun klaritromysiiniä on käytetty samanaikaisesti triatsolaamin kanssa. Potilaita on aiheellista seurata keskushermostoon kohdistuvien farmakologisten vaikutusten voimistumisen varalta.

Ei ole olemassa *in vivo* tietoja ihmisellä klaritromysiinin ja seuraavien lääkkeiden yhteisvaikutuksista: aprepitantti, eletriptaani, halofantriini ja tsiprasidoni. *In vitro* tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että nämä lääkkeet ovat CYP3A:n substraatteja, joten varovaisuutta on noudatettava, kun niitä annetaan samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa.

Eletriptaania ei pidä antaa samanaikaisesti CYP3A-estäjien, kuten klaritromysiinin, kanssa.

CYP3A-estäjien, kuten klaritromysiinin, yhteisvaikutuksista seuraavien lääkkeiden kanssa on saatu spontaaneja tai julkaistuja raportteja: siklosporiini, takrolimuusi, metyyliprednisoloni, vinblastiini ja silostatsoli.

Muut yhteisvaikutukset

Kolkisiini

Kolkisiini on sekä CYP3A:n että kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Klaritromysiinin ja muiden makrolidien tiedetään estävän CYP3A:n ja P-gp:n toimintaa. Jos klaritromysiiniä ja kolkisiinia annetaan samanaikaisesti, P-gp:n ja/tai CYP3A:n toiminnan estyminen voi suurentaa kolkisiinialtistusta.

Klaritromysiinin ja kolkisiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Digoksiini

Digoksiini on kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Klaritromysiinin tiedetään olevan P-gp-estäjä. Jos klaritromysiiniä ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti, P-gp-toiminnan estyminen voi suurentaa digoksiinipitoisuutta. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on myös ilmoitettu seerumin digoksiinipitoisuuksien suurenemista, kun potilaille on annettu samanaikaisesti sekä klaritromysiiniä että digoksiinia. Joillakin potilailla on esiintynyt digoksiinimyrkytykseen viittaavia kliinisiä oireita, myös rytmihäiriöitä, jotka saattavat johtaa kuolemaan. Seerumin digoksiinipitoisuuksia on seurattava huolellisesti, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti sekä digoksiinia että klaritromysiiniä.

Tsidovudiini

Jos klaritromysiinitabletteja annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin kanssa aikuisille HIV-potilaille, klaritromysiini saattaa pienentää vakaan tilan tsidovudiinipitoisuuksia. Klaritromysiinin arvellaan vaikuttavan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin imeytymiseen, joten tämä yhteisvaikutus voidaan suurelta osin välttää pitämällä klaritromysiinin ja tsidovudiinin ottamisen välillä aina 4 tunnin tauko.

Tätä yhteisvaikutusta ei nähtävästi esiinny HIV-positiivisilla lapsipotilailla, joille annetaan suspensiomuotoista klaritromysiiniä ja sen lisäksi tsidovudiinia tai didanosinia. Yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, jos klaritromysiini annetaan infuusiona laskimoon.

Fenytoiini ja valproaatti

Spontaaniin ja julkaistujen yhteisvaikutusraporttien mukaan CYP3A-estäjillä, kuten klaritromysiinillä, on ollut yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden ei katsota metaboloituvan CYP3A:n kautta, kuten fenytoiinin ja valproaatin, kanssa.

On suositeltavaa määrittää näiden lääkkeiden pitoisuudet seerumissa, jos niitä käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Pitoisuuksien suurenemista on ilmoitettu.

Kalsiumkanavan salpaajat

Varovaisuutta on noudatettava, kun CYP3A4:n kautta metaboloituvia kalsiumkanavan salpaajia (esim. verapamiili, amlodipiini, diltiatseemi) ja klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti hypotensio-riskin vuoksi. Yhteisvaikutuksen seuraksena klaritromysiinin sekä kalsiumkanavan salpaajan plasmapitoisuudet saattavat suurentua. Klaritromysiiniä ja verapamiilia samanaikaisesti käyttävillä potilailla on todettu alhaista verenpainetta, bradyarytmioita ja maitohappoasidoosia.

Amorion:

Yhteiskäyttöä probenesidin kanssa ei suositella. Probenesidi vähentää amoksisilliinin erittymistä munuaistubulusten kautta. Probenesidin samanaikainen käyttö voi suurentaa veren amoksisilliinipitoisuuksia ja hidastaa amoksisilliinin poistumista verestä.

Allopurinolin ja amoksisilliinin samanaikainen käyttö voi lisätä allergisten ihoreaktioiden todennäköisyyttä.

Tetrasykliinit ja muut bakteriostaattiset lääkkeet voivat häiritä amoksisilliinin bakterisidisiä vaikutuksia.

Oraalisia antikoagulantteja ja penisilliinantibiootteja on käytetty laajalti käytännön työssä ilman raportoituja yhteisvaikutuksia. Kirjallisuudessa on kuitenkin kuvattu tapauksia, joissa INR -arvo on noussut, kun asenokumarolia tai varfariinia käyttäville potilaille on määrätty amoksisilliinikuuri. Jos

samanaikainen käyttö on välttämätöntä, protrombiiniaikaa tai INR -arvoa on seurattava tarkoin, kun amoksisilliini lisätään hoitoon tai sen käyttö lopetetaan. Lisäksi oraalisten antikoagulanttien annosta voidaan joutua muuttamaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Penisilliinit saattavat vähentää metotreksaatin erittymistä, mistä aiheutuu mahdollinen toksisuuden lisääntyminen.

Ks. lisäksi Helipak K -yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erilliset dokumentaatiot.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Helipak K -yhdistelmäpakkauksen sisältämää lääkekuuria ei pidä käyttää raskauden tai imetyksen aikana ilman, että etuja punnitaan huolellisesti riskiä vasten.

Klaritromysiini erittyy rintamaitoon. Eläintutkimuksissa on havaittu myös lansopratsolin erittyvän maitoon. Pieniä määriä amoksisilliinia erittyy rintamaitoon, mikä voi aiheuttaa herkistymistä. Imetetylle lapselle voi kehittyä ripuli tai limakalvojen sieni-infektio, jolloin imetys voidaan joutua lopettamaan.

Ks. lisäksi Helipak K -yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erilliset dokumentaatiot.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zolt:

Lansopratsolin käytön yhteydessä voi esiintyä haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, kiertoahuimausta, näköhäiriöitä tai uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Tässä tapauksessa reaktiokyky voi heikentyä.

Zeclar:

Klaritromysiinin vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Ennen kuin potilas ajaa autoa tai käyttää koneita, on otettava huomioon, että valmisteeseen käyttöön saattaa liittyä huimausta, kiertoahuimausta, sekavuutta ja ajan ja paikan tajun heikkenemistä.

Amorion:

Lääkkeen vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn vaikuttavia haittavaikutuksia (esim. allergisia reaktioita, huimausta, kouristuskohtauksia) saattaa kuitenkin esiintyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Zeclar:

Yleisimpiä klaritromysiinihoitoon liittyneitä haittavaikutuksia sekä aikuisilla että lapsilla ovat vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja makuuainin muutokset. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja vastaavat makrolidiantibioottien tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia.

Kliinisissä tutkimuksissa näiden ruoansulatuskanavan haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ei havaittu merkittävää eroa riippuen siitä, oliko potilaalla jokin mykobakteeri-infektio.

Amorion:

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ripuli, pahoinvointi ja ihottuma.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

		Zolt	Zeclar	Amorion
Infektiot	Melko harvinainen		Ihonalaiskudoksen tulehdus ² , emätintulehdus, kandidiaasi, gastroenteriitti ³ , infektiot ⁴	
	Hyvin harvinainen			Mukokutaaninen kandidaasi
	Tuntematon		Ruusu, pseudomembraanoinen koliitti	
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia	Leukopenia, neutropenia ⁵ , eosinofilia ⁵ , trombosytomia ⁴	
	Harvinainen	Anemia		
	Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi, pansytopenia		Korjautuva leukopenia (myös vaikea neutropenia tai agranulosytoosi), korjautuva trombosytopenia ja hemolyyttinen anemia, vuoto- ja protrombiiniajan pidentyminen (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon		Agranulosytoosi, trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen		Anafylaktistyyppiset reaktiot ² , yliherkkyys	
	Harvinainen			

	Hyvin harvinainen	Anafylaktinen shokki		Vaikeat allergiset reaktiot, mukaan lukien angioneuroottinen edeema, anafylaksia, seerumitauti ja yliherkkyyssvaskuliitti (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon		Anafylaktiset reaktiot, angioedeema	Jarisch-Herxheimerin reaktio (liittyen Lymen taudin hoitoon)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen		Ruokahaluttomuus, heikentynyt ruokahalu	
	Hyvin harvinainen	Hyponatremia		
Psykkiset häiriöt	Yleinen		Unettomuus	
	Melko harvinainen	Masennus	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus ⁴	
	Harvinainen	Unettomuus, hallusinaatiot, sekavuus		
	Tuntematon	Näköharhat	Psykoottiset häiriöt, aistiharhat, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, sekavuus*, depersonalisaatio, masennus, poikkeavat unet, mania	
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, heitehuimaus	Dysgeusia, päänsärky, makuhäiriöt	
	Melko harvinainen		Huimaus, uneliaisuus*, vapina, tajunnan menetys ² , liikehäiriöt ²	

	Harvinainen	Levottomuus, kiertohuimaus, parestesiat, uneliaisuus, vapina		
	Hyvin harvinainen			Hyperkinesia, huimaus ja kouristukset (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon		Ageusia, parosmia, anosmia, kouristuskohtauk- set, parestesia	
Silmät	Harvinainen	Näköhäiriöt		
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen		Kiertohuimaus, kuulon heikkeneminen, tinnitus	
	Tuntematon		Kuurous	
Sydän	Melko harvinainen		Sydämenpysähdys ² , eteisvärinä ² , QT- ajan pidentyminen, lisälyönnit ² , sydämentykytys	
	Tuntematon		Kääntyvien kärkien takykardia, kammiotakykardia, kammiovärinä	
Verisuonisto	Yleinen		Vasodilataatio ²	

	Tuntematon		Verenvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen		Astma ² , nenäverenvuoto ³ , keuhkoembolia ²	
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, suun tai nielun kuivuminen, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli, pahoinvointi, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, oksentelu	Ripuli ¹ , pahoinvointi ¹
	Melko harvinainen		Esofagiitti ² , ruokatorven refluksitauti ³ , gastriitti, peräaukon kipu ³ , stomatiitti, glossiitti, vatsan pullotus ⁵ , ummetus, suun kuivuus, röyhtäily, ilmavaivat	Oksentelu ¹
	Harvinainen	Kielitulehdus, ruokatorven kandidiaasi, haimatulehdus, makuhäiriöt		
	Hyvin harvinainen	Koliitti, stomatiitti		Markkinoille tulon jälkeen raportoituja haittoja: Antibioottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembranoottinen koliitti ja hemorraginen koliitti, ks. kohta 4.4), musta karvakieli

	Tuntematon		Akuutti haimatulehdus, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset	
Maksa ja sappi	Yleinen		Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet	
	Melko harvinainen		Kolestaasi ⁵ , maksatulehdus ⁵ , kohonneet ALAT-arvot, kohonneet ASAT-arvot, kohonneet GGT-arvot ⁵	
	Harvinainen	Keltaisuus, hepatiitti		
	Hyvin harvinainen			Hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus, kohtalainen ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu
	Tuntematon		Maksan vajaatoiminta, hepatosellulaarinen ikterus	
Iho ja ihonalainen - kudos	Yleinen	Ihottuma, urtikaria, kutina	Ihottuma, voimakas hikoilu	Ihottuma ¹
	Melko harvinainen		Rakkulainen ihotulehdus ² , kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma ⁴	Kutina ¹ , urtikaria ¹
	Harvinainen	Angioedeema purppura, petekiat, hiustenlähtö, <i>erythema multiforme</i> , valoherkkyys		

	Hyvin harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi		Markkinoille tulon jälkeen raportoituja haittoja: Ihoreaktiot, kuten <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, rakkulainen ja kesivä dermatiitti, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (ks. kohta 4.4) ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS).
	Tuntematon	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), akne	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Artralgia, myalgia, lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (liittyen pitkäaikaiseen käyttöön)	Lihasspasmit ⁴ , tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys ² , lihaskipu ³	
	Tuntematon		Rabdomyolyyysi ^{3,**} , myopatia	
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen		Veren kreatiniiniarvojen nousu ² , veren urea-arvojen nousu ²	

	Harvinainen	Interstitiaalinen nefriitti		
	Hyvin harvinainen			Interstitiaalinen nefriitti, kidevirtsaus (ks. kohta 4.9)
	Tuntematon		Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen nefriitti	
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	Gynekomastia, impotenssi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Uupumus		
	Melko harvinainen	Turvotus	Huonovointisuus ⁵ , astenia, kuume ⁴ , rintakipu ⁵ , vilunväristykset ⁵ , väsymys ⁵	
	Harvinainen	Kuume, liikkahikoilu, ruokahaluttomuus		
Tutkimukset	Yleinen	Kohonneet maksaentsyymiarvot		
	Melko harvinainen		Poikkeava albumiini-/globuliinisuhde ² , AFOS-arvon nousu ⁵ , veren laktaattidehydrogenaasiarvojen nousu ⁵	
	Hyvin harvinainen	Kohonneet kolesteroli- ja triglyseridiarvot		
	Tuntematon	Hypomagneemia (liittyen pitkäaikaiseen käyttöön)	INR-arvon nousu, protrombiinia ja pidentyminen, poikkeava virtsan väri	

* Klaritromysiinin ja triatsolaamin samanaikaisen käytön yhteydessä on lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu yhteisvaikutuksista ja keskushermostovaikutuksista (esim. uneliaisuus ja sekavuus). Potilaan seuranta lisääntyneiden farmakologisten keskushermostovaikutusten varalta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

** Joissakin rabdomyolyyysiä koskeneissa raporteissa klaritromysiiniä oli käytetty samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joihin tunnetusti liittyy rabdomyolyyysiä, kuten statiinit, fibraatit, kolkisiini tai allopurinoli (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

¹ Näiden haittatapahtumien ilmaantuvuudet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, joissa oli mukana yhteensä noin 6000 amoksisilliinia saanutta aikuis- ja lapsipotilasta

² Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”injektiokuiva-aine liuosta varten” käytön yhteydessä.

³ Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”depottabletti” käytön yhteydessä.

⁴ Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”rakeet oraalisuspensiota varten” käytön yhteydessä.

⁵ Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”välittömästi vapauttava tabletti” käytön yhteydessä.

Ks. lisäksi Helipak K -yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erilliset dokumentaatiot.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Helipak K -yhdistelmäpakkauksen sisältämien lääkeaineiden yliannostukselle ei ole olemassa spesifistä hoitoa, joten mahdolliset yliannostukset hoidetaan oireenmukaisesti.

Zolt:

Lansopratsolin yliannostuksen vaikutuksia ihmiseen ei tunneta (joskin akuutti toksisuus on todennäköisesti vähäistä), joten hoito-ohjeita ei voida antaa.

Tutkimuksissa on kuitenkin annettu jopa 180 mg vuorokausiannoksia lansopratsolia suun kautta ja jopa 90 mg vuorokausiannoksia lansopratsolia laskimoon ilman merkitseviä haittavaikutuksia.

Lansopratsoliyliannostuksen mahdolliset oireet, ks. kohta 4.8. Jos yliannostusta epäillään, potilasta tulee seurata. Lansopratsoli ei eliminoidu merkitsevästi hemodialyysissä. Tarvittaessa suositellaan mahan tyhjentämistä, lääkehiiltä ja oireenmukaista hoitoa.

Zeclar:

Suuret oraaliset klaritromysiiniannokset aiheuttavat todennäköisesti ruoansulatuskanavan oireita. Eräs potilas, jolla oli kaksisuuntainen mielialahäiriö, otti 8 g klaritromysiiniä, joka aiheutti psyykkisen statuksen muutoksen, paranoidista käyttäytymistä, hypokalemiata ja hypoksemiata. Yliannostukseen liittyviä allergisia reaktioita tulisi hoitaa poistamalla imeytymätön lääkeaine nopeasti elimistöä lääkehiiltä antamalla ja aloittamalla tukihoidotoimenpiteet. Spesifistä antidootia ei ole. Hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi klaritromysiinin pitoisuuteen seerumissa.

Amorion:

Ruoansulatuskanavan oireita (kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli) sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä voi ilmetä. Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtsausuutta, joka on joissakin tapauksissa johtanut munuaisten vajaatoimintaan, on havaittu. Kouristuksia voi esiintyä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai jotka saavat suuria annoksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Ruoansulatuskanavan oireet voidaan hoitaa oireenmukaisesti kiinnittäen huomiota neste /elektrolyyttitasapainoon.

Amoksisilliini voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä.

Ks. lisäksi Helipak K -yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erilliset dokumentaatiot.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: *Helicobacter pylori*n häätöön tarkoitetut yhdistelmäpakkaukset.
ATC-koodi: A02BD07.

Zolt:

Lansopratsoli on mahalaukun protonipumpun estäjä. Se estää mahahapon muodostumisen viimeistä vaihetta estämällä H^+/K^+ ATP-aasin toimintaa mahalaukun parietaalisoluissa. Esto on annoksesta riippuvainen ja korjautuva, ja vaikutus kohdistuu sekä basaaliseen että stimuloituun mahahapon eritykseen.

Lansopratsoli konsentroituu parietaalisoluihin ja aktivoituu niiden happamassa ympäristössä, jolloin se reagoi H^+/K^+ ATP-aasin sulfhydryyliryhmän kanssa ja estää entsyymien toiminnan.

Vaikutus mahahapon eritykseen

Lansopratsoli estää spesifisesti parietaalisolujen protonipumppujen toimintaa. Kerta-annos lansopratsolia suun kautta estää noin 80 % pentagastriniin stimuloimasta mahahaponerityksestä. Lansopratsolin anto päivittäin seitsemän päivän ajan estää noin 90 % mahahaponerityksestä. Lansopratsolin vaikutus mahahapon basaaliseen eritykseen on vastaavanlainen. 30 mg:n kerta-annos lansopratsolia suun kautta vähentää basaalista eritystä noin 70 %, ja siten potilaiden oireet lievittyvät jo ensimmäisestä annoksesta alkaen. Toistuva anto kahdeksan päivän ajan vähentää basaalista eritystä noin 85 %. Yksi kapseli (30 mg) vuorokaudessa lievittää oireita nopeasti. Pohjukaissuolihaava paranee useimmiten kahdessa viikossa ja mahahaava ja refluksiesofagiitti neljässä viikossa. Lansopratsoli vähentää mahan happamuutta ja luo näin olosuhteet, joissa sopivat antibiootit voivat vaikuttaa tehokkaasti *H. pyloriin*.

Haponerityksen estäjä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

Zeclar:

Klaritromysiini on puolisynteettinen A-erytromysiini johdos. Se sitoutuu bakteerien ribosomeihin ja estää bakteerien proteiinisynteesin. Klaritromysiini tehoaa useisiin aerobisiin ja anaerobisiin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin, mukaan lukien *Helicobacter pylori*. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) on määrittänyt herkkien *H. pylori* -kantojen MIC raja-arvoksi $\leq 0,25$ mikrog/ml.

Amorion:

Amoksisilliini on bakterisidisesti vaikuttava laajakirjoisiin penisilliineihin kuuluva antibiootti, joka tehoaa mm. *Helicobacter pylorin*.

Ks. lisäksi Helipak K -yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erilliset dokumentaatiot.

5.2 Farmakokineetiikka

Zolt:

Lansopratsoli on rasemaatti, jonka kaksi aktiivista enantiomeeria biotransformoituvat parietaalisolujen happamassa ympäristössä vaikuttavaan muotoon. Mahahappo inaktivoi lansopratsolin nopeasti, joten lansopratsoli annetaan suun kautta enteropäällysteisessä muodossa systeemisen imeytymisen saavuttamiseksi.

Imeytyminen ja jakautuminen

Lansopratsolin kerta-annoksen biologinen hyötyosuus on suuri (80–90 %). Plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1,5–2 tunnissa annosta. Ruokailu hidastaa lansopratsolin imeytymistä ja pienentää biologista hyötyosuutta noin 50 %. Lansopratsoli sitoutuu plasman proteiineihin 97-prosenttisesti.

Tutkimuksissa on osoitettu, että avatuista kapseleista otetuilla rakeilla saavutetaan sama AUC-arvo kuin avaamattomalla kapselilla, jos rakeet sekoitetaan pieneen määrään appelsiini-, omena- tai tomaattimehua tai ruokalusikalliseen omena- tai päärynäsosetta tai ripotellaan ruokalusikalliseen jogurttia, vanukasta tai raejuustoa. Sama AUC-arvo on saavutettu myös antamalla omenamehuun sekoitetut rakeet nenä-mahaletkun kautta.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Lansopratsoli metaboloituu suuressa määrin maksassa, ja metaboliitit erittyvät sekä munuaisten että sapen kautta. Lansopratsolin metaboliaa katalysoi lähinnä CYP2C19-entsyymi. Myös CYP3A4 osallistuu metaboliaan. Terveillä tutkimushenkilöillä eliminaation puoliintumisaika plasmassa on kerta-annoksen tai toistuvan annon jälkeen 1–2 tuntia. Toistuvasti annetun lansopratsolin ei ole todettu kertyvän terveiden henkilöiden elimistöön. Plasmasta on tunnistettu lansopratsolin sulfoni-, sulfidi- ja 5-hydroksyylijohdoksia. Nämä metaboliitit estävät eritystä vain hyvin vähän tai eivät lainkaan.

¹⁴C:llä leimatulla lansopratsolilla tehty tutkimus osoitti, että noin kolmannes annetusta säteilyannoksesta erittyi virtsaan ja kaksi kolmannesta ulosteeseen.

Iäkkäiden potilaiden farmakokineetiikka

Lansopratsolin puhdistuma on pienentynyt iäkkäillä potilailla, ja eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt noin 50–100 %. Lansopratsolin huippupitoisuus plasmassa ei suurentunut iäkkäillä.

Pediatristen potilaiden farmakokineetiikka

Lansopratsolin farmakokineetiikkaa on arvioitu 1–17-vuotiailla lapsilla: altistus todettiin samankaltaiseksi kuin aikuisilla silloin, kun annos oli 15 mg alle 30-kiloisille lapsille ja 30 mg tätä painavammille.

Maksan vajaatoimintapotilaiden farmakokineetiikka

Terveisiin henkilöihin verrattuna lansopratsolialtistus kaksinkertaistuu lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja suurenee paljon tätäkin enemmän keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

Hitaat CYP2C19-metaboloijat

CYP2C19-entsyymin suhteen esiintyy geneettistä polymorfismia. Väestöstä 2–6 % on

homotsygoottisia mutanti-CYP2C19-alleelin suhteen, joten heillä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä (ns. hitaat metaboloijat). Lansopratsolialtistus on hitailla metaboloijilla moninkertainen verrattuna nopeisiin metaboloijiin.

Zeclar:

Klaritromysiinin ensikierron metabolia on voimakasta. Sen biologinen hyötyosuus on noin 55 % eikä samanaikainen ruoan nauttiminen vaikuta hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnissa. Eliminaatiokinetiikka on annoksesta riippuvaista (ei-lineaarista). Annostuksella 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa puoliintumisaika on 2–4 tuntia ja huippupitoisuus plasmassa 1–2 mg/l. Suuremmilla annoksilla (1 000 mg/vrk) vastaavat arvot ovat noin 5 tuntia ja 2–2,5 mg/l. Plasman proteiineihin sitoutumisaste on 70 %. Klaritromysiini on erittäin lipofiilistä ja sen jakautumistilavuus on 200–400 l. Klaritromysiini penetroituu hyvin nielurisakudokseen ja välikorvaeritteeseen, joissa on osoitettu kaksinkertaisia pitoisuuksia plasmaan verrattuna.

Klaritromysiini metaboloituu maksassa hydroksyloitumalla ja demetyloitumalla. Aktiivisen 14-hydroksimetaboliitin (noin 75 % klaritromysiinin aktiviteetista) puoliintumisaika on noin 5 tuntia, ja plasman huippupitoisuus 0,6 mg/l. Noin 20 % annoksesta erittyy munuaisten kautta muuttumattomana klaritromysiininä; mikä osuus suurenee annoksen suurenessa. Hydroksimetaboliitti metaboloituu ja erittyy ulosteeseen. Plasmapuhdistumaksi on laskettu noin 700 ml/min ja renaaliseksi puhdistumaksi noin 170 ml/min. Munuaisten vajaatoiminta nostaa klaritromysiinin pitoisuuksia plasmassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa hydroksimetaboliitin pitoisuudet alenevat.

Amorion:

Amoksisilliini imeytyy nopeasti ja hyvin suun kautta annettaessa. Suun kautta annetun amoksisilliinin biologinen hyötyosuus on noin 70 %, ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika (t_{max}) on noin yksi tunti. Annosalueella 250–3000 mg biologinen hyötyosuus on lineaarinen suhteessa annokseen (C_{max} - ja AUC -arvojen perusteella).

Noin 18 % plasman koko amoksisilliinimäärästä on sitoutuneena proteiineihin, ja näennäinen jakautumistilavuus on noin 0,3–0,4 l/kg. Amoksisilliini ei kulkeudu riittävässä määrin aivo-selkäydinnesteeseen. Eläinkokeissa lääkkeen aineosien ei ole havaittu kertyvän merkittävässä määrin kudoksiin. Amoksisilliinia, kuten useimpia penisilliinejä, voidaan havaita rintamaidossa (ks. kohta 4.6). Amoksisilliinin on osoitettu läpäisevän istukan.

Osa amoksisilliinista erittyy virtsaan inaktiivisena penisilloinihappona määrinä, jotka vastaavat 10–25% alkuannoksesta. Amoksisilliini eliminoituu lähinnä munuaisten kautta. Terveillä tutkittavilla amoksisilliinin eliminaation puoliintumisaajan keskiarvo on noin yksi tunti ja kokonaispuhdistuman keskiarvo noin 25 l/h. 60–70 % amoksisilliinista erittyy muuttumattomana virtsaan kuuden ensimmäisen tunnin aikana, kun amoksisilliinia annetaan kerta-annoksena 250 mg tai 500 mg. Useissa tutkimuksissa on todettu, että 50–85 % amoksisilliinista erittyy virtsaan 24 tunnin kuluessa.

Probenesidin samanaikainen käyttö hidastaa amoksisilliinin erittymistä (ks. kohta 4.5).

Koska munuaistoiminnan heikkeneminen on todennäköisempää iäkkäillä potilailla, annoksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta, ja munuaisten toimintaa voi olla hyvä seurata.

Amoksisilliinin kokonaispuhdistuma seerumista pienenee suoraan suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille lääkettä on annettava varovaisuutta noudattaen, ja maksan toimintaa on seurattava säännöllisin välein.

Ks. lisäksi Helipak K -yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erilliset dokumentaatiot.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Zolt:

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, lisääntymistoksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla tehdyssä kahdessa karsinogeenisuustutkimuksessa lansopratsoli aiheutti annoksesta riippuvaista mahalaukun enterokromaffiinisolujen kaltaisten (ECL) solujen hyperplasiaa ja ECL-solujen karsinoideja. Nämä olivat yhteydessä mahahaponerityksen estosta johtuvaan hypergastrinemiaan.

Lisäksi havaittiin suolen metaplasiaa, kivesten välisolujen (Leydigin solujen) hyperplasiaa ja hyvänlaatuisia välisolukasvaimia. 18 kuukauden hoidon jälkeen havaittiin silmän verkkokalvon surkastumista. Tätä ei todettu apinoilla, koirilla eikä hiirillä.

Hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa kehittyi annoksesta riippuvaista mahalaukun ECL-solujen hyperplasiaa, maksakasvaimia ja kiveksen verkon adenoomia.

Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Zeclar:

Toistuvaa annostusta käyttäen tehdyissä tutkimuksissa klaritromysiinin toksisuuden havaittiin olevan sidoksissa annokseen ja hoidon kestoon. Kaikilla lajeilla pääasiainen kohde-elin oli maksa, jossa koirilla ja apinoilla todettiin vaurioita 14 vuorokauden kuluttua. Tähän toksisuuteen liittyviä systeemisiä altistustasoja ei tunneta, mutta toksiset annokset (mg/kg) olivat suositeltuja hoitoannoksia suuremmat. *In vitro* ja *in vivo* -kokeissa klaritromysiinillä ei todettu olevan mutageenisia vaikutuksia. Rotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei todettu haittavaikutuksia. Teratogeenisuuskokeissa rotilla, kaneilla ja apinoilla ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta. Toisessa samankaltaisessa tutkimuksessa rotilla havaittiin kuitenkin harvoin (6 %) kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia, minkä oletettiin johtuvan geneettisten muutosten spontaanista ilmentymisestä. Kahdessa hiirillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin suolakihalkioita vaihtelevalla insidenssillä (3-30 %) ja apinoilla esiintyi keskenmenoja, mutta vain annostasoilla, jotka olivat selkeästi toksisia emolle. Muita toksikologisia löydöksiä ei ole raportoitu potilaiden hoitoon suositelluilla annostasoilla.

Amorion:

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Amoksisilliinilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Zolt:

Kapselin sisältö:

Sokeripallot (sakkarooosi ja maissitärkkelys)

Natriumlauryylisulfaatti

Meglumiini

Mannitoli (E421)

Hypromelloosi

Makrogoli

Talkki

Polysorbaatti 80

Titaanidioksidi (E171)
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri

Kapselikuori:

Liivate
Titaanidioksidi (E171)

Zeclar:

Tabletoidin:

Kroskarmelloosinatrium
Selluloosa, mikrokiteinen
Piidioksidi, vedetön
Povidoni
Steariinihapo
Magnesiumstearaatti
Talkki

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Hydroksiopropyyli selluloosa
Propyleeniglykoli
Sorbitaanimonooleaatii
Titaanidioksidi (E171)
Kinoliinikeltainen (E104)
Sorbiinihapo
Vanilliini

Amorion:

Tabletoidin:

Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (Tyyppi A)
Magnesiumstearaatti
Povidoni

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Helipak K -yhdistelmäpakkauksessa on kolme valmistetta, joihin on merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä: Zolt 30 mg enterokapseli 3 vuotta, Zeclar 500 mg tabletti 5 vuotta ja Amorion 500 mg tabletti 4 vuotta.

Yhdistelmäpakkauksen viimeinen käyttöpäivä määräytyy sen valmisteen viimeisen käyttöpäivämäärän mukaan, jonka kelpoisuus aika pakkaushetkellä on lyhin.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15 °C–25 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pahvinen yhdistelmäpakkaus, jossa:

Zolt: 14 enterokapselia, Al/Al-läpipainopakkaus

Zeclar: 14 tablettia, PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus

Amorion: 30 tablettia, PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Helipak K -yhdistelmäpakkaus sisältää yksityiskohtaisen pakkausselosteen. Zolt-, Zeclar- ja Amorion-pakkaukset sisältävät myös oman pakkausselosteensa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13825

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. huhtikuuta 1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. maaliskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.2.2018