

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Helipak A -yhdistelmäpakkaus:
Zolt 30 mg kovat enterokapselit
Amorion 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Trikozol 400 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Zolt 30 mg enterokapseli sisältää lansopratsolia 30 mg.
Yksi Amorion 500 mg tabletti sisältää amoksisilliinitrihydraattia vastaten amoksisilliinia 500 mg.
Yksi Trikozol 400 mg tabletti sisältää metronidatsolia 400 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi Zolt 30 mg enterokapseli sisältää mannitolia 12,55 mg ja sakkaroosia 200,949 mg.
Yksi Trikozol 400 mg tabletti sisältää sorbitolia 20 mg ja laktoosimonohydraattia 254 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.

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.

Trikozol 400 mg tabletti:

Valkoinen, jakourteellinen kapselitabletti, koko 8 x 17 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pohjukaissuoli- ja mahahaavapotilaiden helikobakteeri-infektion hoito.

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.

Amorion:

Kaksi tablettiä 2 kertaa vuorokaudessa.

Trikozol:

Yksi tabletti 3 kertaa vuorokaudessa.

Läkkäät 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.

Amorion ja Trikozol:

Amoksisilliinin ja metronidatsolin 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 yksilöllisesti toteuttaa 15–30 mg:n annoksin. Zolt 15 mg kapseli 1–2 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).

Trikozol:

Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta: Jos kreatiniinipuhdistuma on 10–50 ml/min tai S-Krea 116–565 µmol/l, metronidatsolia otetaan 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta: Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min tai S-Krea yli 565 µmol/l, metronidatsolia otetaan 400 mg kerran vuorokaudessa.

Vaikea maksan vajaatoiminta: Metronidatsoliannoksen puolittamista ja metronidatsolipitoisuuden määrittämiä suositellaan annostuksen säätämiseksi.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, mille tahansa penisilliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Jonkin muun beetalaktaamiantibiootin (esim. jonkin kefalosporiinin, karbapeneemin tai monobaktaamin) aiheuttama aikaisempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksia)
- Samanaikainen atatsanaviirin käyttö.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Kromograniniini 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.

Amorion:

Ennen amoksisilliinihoidon aloittamista on selvitettävä huolellisesti, onko potilaalla esiintynyt aikaisemmin penisilliinien, kefalosporiinien 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 sovitettava 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 epäillä mononukleoosia, 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 liittyvää koliittia esiintyy, 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 kohonneet 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.

Trikozol:

Alkoholin käytöstä on syytä pidättäytyä täysin hoidon aikana sekä vähintään 2 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen metronidatsolin aiheuttaman antabusreaktoriskin vuoksi.

Systeemiseen käyttöön tarkoitettuihin metronidatsolia sisältäviin valmisteisiin liittyen on Cockaynen oireyhtymää sairastavilla potilailla raportoitu vakavasta hepatotoksisuudesta/akuutista maksan vajaatoiminnasta, myös kuolemaan johtaneista tapauksista. Nämä vaikutukset ovat alkaneet hyvin nopeasti hoidon aloittamisen jälkeen. Ennen metronidatsolihoitoa Cockaynen oireyhtymää sairastaville potilaille on tehtävä huolellinen hyöty-riskiarviointi, ja metronidatsolin käyttö on aloitettava ainoastaan siinä tapauksessa, että muita hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä. Maksan toiminta on testattava juuri ennen hoidon aloittamista ja sitä on seurattava koko hoidon ajan sekä hoidon jälkeen, kunnes maksan toiminta on normaalitasolla tai palautunut lähtötasolleen. Jos maksa-arvot kohoavat selvästi hoidon aikana, lääkkeen käyttö on lopetettava.

Cockaynen oireyhtymää sairastavia potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin mahdolliseen maksavaurioon viittaavien oireiden ilmaannuttua ja lopettamaan tällöin metronidatsolin käyttö.

Metronidatsolin annossa on noudatettava varovaisuutta, kun hoidetaan munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 4.2).

Potilaille tulee kertoa, että metronidatsoli voi värjätä virtsan tummaksi (metronidatsolin metaboliitti).

Metronidatsoli voi muiden antibioottien tapaan altistaa hiivainfektioille. Paradoksaalisesti, myös pseudomembranoottisen koliitin kehittymistä on raportoitu metronidatsolihoitoon aikana.

Metronidatsolia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aktiivinen tai krooninen vaikea ääreis- tai keskushermoston sairaus neurologisten oireiden pahenemisriskin vuoksi.

Trikozol -tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia ja sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Ks. lisäksi Helipak A -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: Eräässä tutkimuksessa todettiin, että kun lansopratsolia (60 mg kerran vuorokaudessa) ja atatsanaviiria (400 mg) annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus 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 lansopratsolihoitoa 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 -valmisteen ottamisesta.

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.

Trikozol:

Muiden lääkkeiden vaikutukset metronidatsoliin

Fenobarbitaalin, systeemisen prednisolonin, fenatsonin ja rifampisiin on todettu nopeuttavan metronidatsolin metaboliaa ja heikentävän sen tehoa.

Metronidatsolin vaikutus muihin lääkkeisiin

Metronidatsoli on CYP2C9-entsyymin estäjä. Metronidatsoli voi estää sulfonyyliureoiden (glibenklamidi, glimepiridi ja glipitsidi) metaboliaa ja voimistaa niiden vaikutuksia aiheuttaen hypoglykemiaa. Veren glukoosipitoisuuden seuraamista suositellaan yhteiskäytön aikana.

Metronidatsoli estää varfariinin metaboliaa ja varfariinin vaikutus voi tehostua yhteiskäytössä. Samanaikaisen käytön aikana protrombiiniaikaa tulee seurata tiheämmin ja muuttaa varfariinin annosta.

Metronidatsoli estää fenytoiinin maksametaboliaa ja yhteiskäytössä seerumin fenytoiinipitoisuutta on seurattava sekä tarvittaessa muutettava annostusta.

Metronidatsoli heikentää litiumin munuaispuhdistumaa, joten seerumin litiumipitoisuutta, elektrolyyttejä ja potilaan munuaisfunktioita on yhteiskäytössä seurattava ja tarvittaessa muutettava litiumin annostusta.

Metronidatsoli voi nostaa busulfaanin pitoisuutta merkittävästi, mikä voi aiheuttaa vakavaa toksisuutta ja kuoleman.

Takrolimuusin pitoisuus voi nousta yhteiskäytössä metronidatsolin kanssa. On myös viitteitä metronidatsolin hidastavasta vaikutuksesta karbamatsepiinin, kinidiinin ja siklosporiinin metaboliaan tai eliminaatioon. Lääkkeiden pitoisuuksien seuranta suositellaan metronidatsolikuurin aikana.

Muut yhteisvaikutukset

Metronidatsolin ja atsatiopriinin tai fluorourasiilin yhteiskäytössä neutropenian vaara voi lisääntyä. Metronidatsolin samanaikainen käyttö nostaa fluorourasiilin pitoisuutta, mikä lisää toksisuutta, mutta ei lisää tehoa. Fluorourasiili on kapesitabiinin aktiivinen metaboliitti.

Astemitsoli ja terfenadiini voivat metronidatsolin kanssa käytettyinä altistaa potilasta rytmihäiriöille. Metronidatsolin ja amiodaronin yhteiskäyttö lisää kardiotoksisuuden (QT-ajan pidentyminen, kääntyvien kärkien takykardia, asystole) riskiä.

Metronidatsoli voi aiheuttaa etanolin (alkoholin) kanssa antabusreaktion. Alkoholin käytöstä on syytä pidättäytyä täysin metronidatsolihoidon aikana sekä vähintään 2 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Metronidatsolia ja disulfiraamia ei pidä käyttää samanaikaisesti, sillä niiden yhteiskäytöstä on

raportoitu aiheutuneen psykooseja ja sekavuustiloja.

Metronidatsoli voi häiritä UV-absorbanssin muutokseen perustuvia seerumin ASAT-, ALAT-, LDH-, triglyseridi- ja glukoosimääryksiä.

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

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

Eläintutkimuksissa on havaittu 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.

Metronidatsoli erittyy hyvin rintamaitoon, ja pitoisuus siinä vastaa pitoisuutta äidin plasmassa. Imeväisen on kuitenkin arvioitu saavan alle 1 % äidin käyttämästä päiväannoksesta, jos lääkettä käytetään imetyksen aikana. Lääkkeen kitkerä maku voi ilmetä rintamaidossa. Hoidettaessa imettäviä potilaita suositellaan käytettäväksi kerta-annoshoitoa ja pidettäväksi 12-24 tunnin tauko imetyksessä lääkkeenoton jälkeen. Jos lääkettä joudutaan käyttämään viikon kuurina, tulisi imetys keskeyttää n. 10 vuorokaudeksi.

Ks. lisäksi Helipak A -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.

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).

Trikozol:

Lääkeaineilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Amorion:

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ripuli, pahoinvointi ja ihottuma.

Trikozol:

Alle 2 g päiväannoksina metronidatsoli on yleensä hyvin siedettyä. Pahoinvointia, joskus oksentelua, epämiellyttävää makua suussa ja kielen tahmeutta voi esiintyä metronidatsolin käytön aikana. Perifeeristä neuropatiaa on kuvattu esiintyneen erityisesti pitkäkestoisen metronidatsolihoiton yhteydessä. Lähes aina neuropatiaoireet häviävät nopeasti lääkkeen lopettamisen tai annoksen vähentämisen yhteydessä.

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	Amorion	Trikozol
Infektiot	Yleinen			Mukokutaaniset hiivainfektiot
	Hyvin harvinainen		Mukokutaaninen kandidiaasi	
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia		Leukopenia
	Harvinainen	Anemia		Agranulosytoosi, neutropenia, trombosytopenia
	Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi, pansytopenia	Korjautuva leukopenia (myös vaikea neutropenia tai agranulosytoosi), korjautuva trombosytopenia ja hemolyyttinen anemia, vuoto- ja protrombiiniajan piteneminen (ks. kohta 4.4)	
Immuunijärjestelmä	Harvinainen			Anafylaktinen sokki
	Hyvin harvinainen	Anafylaktinen shokki	Vaikeat allergiset reaktiot, mukaan lukien angioneuroottinen edeema, anafylaksia, seerumitauti ja yliherkkyysvaskuliitti (ks. kohta 4.4)	
	Tuntematon		Jarisch-Herxheimerin reaktio (liittyen Lymen taudin hoitoon)	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin harvinainen	Hyponatremia		
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Masennus		
	Harvinainen	Unettomuus, hallusinaatiot, sekavuus		Mielialamuutokset, hallusinaatiot, unettomuus

	Tuntematon	Näköharhat		Psykoottiset häiriöt mukaan lukien sekavuus, masennus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, heitehuimaus		
	Harvinainen	Levottomuus, kierto- huimaus, parestesiat, uneliaisuus, vapina		Päänsärky, huimaus, kouristukset, ataksia, perifeerinen neuropatia, parestesiat, enkefalopatia ¹⁾ , serebellaarinen syndrooma ¹⁾
	Hyvin harvinainen		Hyperkinesia, huimaus ja kouristukset (ks. kohta 4.4)	
	Tuntematon			Aseptinen meningiitti
Silmät	Harvinainen	Näköhäiriöt		Lievät, ohimenevät muutokset näöntarkkuudessa kuten diplopia, myopia, näön heikentyminen, muutoksia värinäössä
	Tuntematon			Näköhermon sairaus/tulehdus
Kuulo ja tasapainoelin	Harvinainen			Lievät, ohimenevät muutokset kuulossa
Ruoansulatus- elimistö	Yleinen	Ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat, suun tai nielun kuivuminen, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli ³⁾ , pahoinvointi ³⁾	Ripuli, pahoinvointi, ylämahakipu, metallin maku suussa, suun kuivumisen tunne
	Melko harvinainen		Oksentelu ³⁾	

	Harvinainen	Kielitulehdus, ruokatorven kandidiaasi, haimatulehdus, makuhäiriöt		Pseudomembraanoottinen koliitti, pankreatiitti
	Hyvin harvinainen	Koliitti, stomatiitti	Markkinoille tulon jälkeen raportoituja haittoja: Antibioottihoitoon liittyvä koliitti (mukaan lukien pseudomembraanoottinen koliitti ja hemorraginen koliitti, ks. kohta 4.4), musta karvakieli	
	Tuntematon			Oksentelu, suun limakalvojen tulehdus, ruokahaluttomuus, kielen värinmuutos/ karhea kieli
Maksa ja sappi	Harvinainen	Keltaisuus, hepatiitti		Suurentuneet maksaentsyymi-arvot (ASAT, ALAT, alkalinen fosfataasi), kolestaattinen tai sekamuotoinen hepatiitti ja hepatoseellulaarinen maksavaurio, joihin toisinaan liittyy keltaisuutta
	Hyvin harvinainen		Hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus, kohtalainen ASAT- ja/ tai ALAT- arvojen nousu	
	Tuntematon			Maksan vajaatoiminta ²⁾
Iho ja ihonalainen kudokset	Yleinen	Ihottuma, urtikaria, kutina	Ihottuma ³⁾	
	Melko harvinainen		Kutina ³⁾ , urtikaria ³⁾	

	Harvinainen	Angioedeema, purppura, petekiat, hiustenlähtö, <i>erythema multiforme</i> , valoherkkyys		Makulopapulaarinen ihottuma, kutina, lääkeainehottuma, urtikaria, angioedeema, märkärakkulais-ten iho-oireiden puhkeaminen
	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)		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Artralgia, myalgia, lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (liittyen pitkäaikaiseen käyttöön)		
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Intersititaalinen nefriitti		Dysuria, virtsan värjäytyminen tummaksi
	Hyvin harvinainen		Interstitiaali-nefriitti, kidevirtsaus (ks. kohta 4.9)	
Sukupuoli-elimet ja rinnat	Harvinainen	Gynekomastia, impotenssi		Gynekomastia

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Uupumus		
	Melko harvinainen	Turvotus		
	Harvinainen	Kuume, liikkahikoilu, ruokahaluttomuus		Väsymys
	Tuntematon			Kuume
Tutkimukset	Yleinen	Kohonneet maksaentsyymi-arvot		
	Hyvin harvinainen	Kohonneet kolesteroli- ja triglyseridiarvot		
	Tuntematon	Hypomagnesemia (liittyen pitkäaikaiseen käyttöön)		

¹⁾ Hyvin harvoin on raportoitu enkefalopatiaa (esim. sekavuutta) tai subakuuttia serebellaarista syndroomaa (esim. ataksia, dysartria, kävelyn huononeminen, nystagmus ja vapina), joka saattaa poistua, kun lääkkeen käyttö lopetetaan.

²⁾ Maksansiirron vaatineita maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu ilmenneen potilaille, joita hoidettiin samanaikaisesti metronidatsolilla ja muilla antibiooteilla.

³⁾ Näiden haittatapahtumien ilmaantuvuudet perustuvat kliinisiin tutkimuksiin, joissa oli mukana yhteensä noin 6000 amoksisilliinia saanutta aikuis- ja lapsipotilasta.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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 A -yhdistelmäpakkauksen sisältämien lääkeaineiden yliannostukselle ei ole olemassa spesifistä hoitoa, joten 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.

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.

Trikozol:

Metronidatsolin terapeuttinen leveys on suuri. Syöpätautien kemoterapiassa ja sädehoidon adjuvanttina käytetään jopa 10-kertaisia annoksia antimikrobisiin annoksiin verrattuna. Kun metronidatsolia on annosteltu 6–10 g vuorokaudessa joka toinen päivä, potilaissa on havaittu neurotoksisia vaikutuksia (kouristuksia ja perifeeristä neuropatiaa) 5–7 vuorokauden jälkeen. 10–15 g kerta-annoksen jälkeen on ilmennyt pahoinvointia, oksentelua ja ataksiaa. Pienempiin yliannostuksiin liittyy lähinnä ylävatsavaivoja.

Potilaalle annetaan lääkehiiltä. Muilta osin yliannostuksen jälkeinen hoito on oireenmukaista. Hemodialyysillä voidaan tarvittaessa nopeuttaa metronidatsolin eliminaatiota.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: *Helicobacter pylorin* häätöön tarkoitetut yhdistelmäpakkaukset, ATC-koodi: A02BD03

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 sulphydryyliryhmän 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.

Amorion:

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

Trikozol:

Metronidatsoli on nitroimidatsolijohdos, joka vaikuttaa bakterisidisesti estämällä spesifisesti anaerobien bakteerien DNA-synteesiä. Metronidatsoli tehoaa sekä grampositiivisiin että gramnegatiivisiin anaerobeihin sekä aerobisista bakteereista gramnegatiiviseen *Helicobacter pyloriin*.

Anaerobisten bakteerien metronidatsoliresistenssi on harvinaista, joskin esim. resistenttejä *Bacteroides fragilis*-kantoja on satunnaisesti kuvattu. Metronidatsolille resistenttejä *Helicobacter pylori*-kantoja on esiintynyt *B. fragilis*-resistenssiä huomattavasti useammin, erikoisesti enemmän naisilla kuin miehillä. Resistenssimekanismit on esitetty mainittujen kantojen kyvyttömyyttä kehittää riittävä redox-potentiaali metronidatsolin pelkistämiseksi. Esitettyä resistenssimekanismia tukevat havainnot, joissa resistentit kannat on saatu koeolosuhteissa jälleen metronidatsolille herkiksi pitämällä niitä muutamia tunteja anaerobisissa olosuhteissa.

Ks. lisäksi Helipak A -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 erityistä 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 farmakokinetiikka

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

Pediatristen potilaiden farmakokinetiikka

Lansopratsolin farmakokinetiikkaa 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 farmakokinetiikka

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

Hitaat CYP2C19-metaboloijat

CYP2C19-entsyymien 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.

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.

Trikozol:

Niety metronidatsoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Biologinen hyötyosuus on lähes 100 % ja merkitsevää ensikierron metaboliaa ei tapahdu. Huippupitoisuus kerta-annoksen jälkeen saavutetaan ½–2 tunnin kuluessa. Metronidatsolin sitoutumisaste seerumin valkuaisaineisiin on matala, noin 11 %, ja sen puoliintumisaika seerumissa on 6–10 tuntia, hydroksimetaboliitin jonkin verran pitempi (9–19 tuntia). Metronidatsoli jakautuu nopeasti ja hyvin eri kudoksiin. Metronidatsoli hajoaa maksassa oksidatiivisesti (hydroksi- ja happometaboliitit) ja glukuronidoitumalla. Hydroksimetaboliitti on aktiivinen. Metronidatsoli läpäisee istukan ja erittyy mm. rintamaitoon. Metronidatsoli erittyy pääasiassa virtsaan, sekä muuttumattomana että metaboliitteina.

Ks. lisäksi Helipak A -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.

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.

Trikozol:

Metronidatsolin akuutti toksisuus ilmenee ainoastaan hyvin suurilla annoksilla käytettäessä. Rotilla tutkittu LD50 on yli 5 g/kg. Metronidatsoli ja eräät sen metaboliiteista ovat osoittautuneet mutageenisiksi *in vitro* -bakteeritesteissä. Tutkimukset, jotka tehtiin mammaalisoluilla *in vitro* samoin kuin jyrsijöillä ja ihmisillä *in vivo* eivät antaneet riittäviä todisteita metronidatsolin mutageenisesta vaikutuksesta. Vain osasta tutkimuksia saatiin viitteitä mutageenisesta vaikutuksesta. Metronidatsolin käyttöä tulisi kuitenkin harkita tarkkaan silloin kun hoitjakso on pitkä.

Metronidatsolin karsinogeenisuus on tutkittu hiirillä ja rotilla. Metronidatsoli lisäsi merkittävästi keuhkosityöpää hiirillä ja aivolisäke-, kives- ja rintasyöpää rotilla. Suuret annokset aiheuttivat apinoille mikroskooppisia maksamuutoksia ja koirille keskushermostohaittavaikutuksia. Kuitenkin tulokset vastaavista tutkimuksista hamstereilla ovat olleet negatiivisia eivätkä epidemiologiset tutkimukset ihmisillä ole osoittaneet lisääntyneitä karsinogeenista riskiä.

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)

Amorion:

Tablettiudin:

Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti
Povidoni

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki

Trikozol:

Maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Sorbitoli (E420)
Liivate
Natriumtärkkelysglykolaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Helipak A -yhdistelmäpakkauksessa on kolme valmistetta, joihin on merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä: Zolt 30 mg enterokapseli 3 vuotta, Amorion 500 mg tabletti 4 vuotta ja Trikozol 400 mg tabletti 3 vuotta.

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pahvinen yhdistelmäpakkaus, jossa:

Zolt: 14 enterokapselia, Al/Al-läpipainopakkaus

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

Trikozol: 10 ja 14 tablettia, HDPE-tölkki

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12701

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. lokakuuta 1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. helmikuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.6.2018