

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 amoksisilliiniriidraattia 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.

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.

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 määrityksiä suositellaan annostuksen säätämiseksi.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, mille tahansa penisilliinille, imidatsolijohdoksille 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 lisäänee 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.

Apuaineet

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 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 lievästä 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 entsyymaattisia glukoosioksidaasiin perustuvia menetelmiä.

Amoksisilliini saattaa vääristää estriolimääritysten tuloksia raskaana olevilla naisilla.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Trikozol:

Koska tiedot mutageenisyyksistä ihmisille ovat riittämättömät (ks. kohta 5.3), metronidatsolivalmisteen pitkäaikaista käyttöä pitäisi harkita tarkkaan.

Pitkäkestoista (> 7 vrk) tai suuriannoksista metronidatsolihoitoa saavia potilaita ja potilaita, jotka sairastavat keskushermostoa affisioivaa tai hematologista sairautta, on syytä seurata huolellisesti metronidatsolihoitoa aikana. Suuriannoksisen ja pitkäkestoisen hoidon aikana on kuvattu ilmaantuneen parestesioita, ataksiaa, huimausta, sekavuutta, kouristuksia ja perifeeristä neuropatiaa neurotoksisuuden merkkeinä. Jos metronidatsolia on käytettävä pakottavista syistä ohjeenmukaista pitempään, säännöllisiä hematologisia tutkimuksia (erityisesti valkosoluarvon määrittämistä) suositellaan, sillä reversiibeliä neutropeniaa on raportoitu kehittyneen 2–4 %:lle potilaista, jotka ovat saaneet metronidatsolia pidempään kuin viikon ajan.

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 käytössä on noudatettava varovaisuutta silloin kun potilaalla on maksaperäinen enkefalopatia.

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

Metronidatsolin käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen vaikeita rakkulaisia ihoreaktioita kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.8). Jos Stevens-Johnsonin oireyhtymän, toksisen epidermaalisen nekrolyysin tai akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin oireita tai merkkejä ilmenee, Trikozol-valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

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

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

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

Apuaineet

Trikozol -tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia ja sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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-entsyymien 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 atatsanaviiriä (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 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 -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

Fenytoiinin, 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 merkitsevästi, 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 kardiotoxisuuden (QT-ajan pidentyminen, kääntyvien kärkien takykardia, asystole) riskiä.

Metronidatsoli voi aiheuttaa etanolin (alkoholin) kanssa antabusreaktion. Alkoholien 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 glukoosimäärityksiä.

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

4.6 Hedelmällisyys, 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, kierto- ja huimausta, 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:

Potilaita pitää varoittaa mahdollisesta sekavuustilasta, huimauksesta, hallusinaatioista, kouristuksista ja silmäoireista (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla esiintyy näitä oireita, hänen pitää välttää autolla ajoa ja tarkkuutta vaativien koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Amorion:

Yleisimmän 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 metronidatsolihoitoon 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 hiiva-infektiot
	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		Mielialamutokset, hallusinaatiot, unettomuus
	Tuntematon	Näköharhat		Psykoottiset häiriöt mukaan lukien sekavuus, masennus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, heitehuimaus		

	Harvinainen	Levottomuus, kiertohuimaus, 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
	Tuntematon			Kuulon heikkeneminen/ kuulon menetys (myös sensorineuraalinen), tinnitus
Ruoansulatus-elimistö	Yleinen	Ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ilmaivaivat, suun tai nielun kuivuminen, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Ripuli ²⁾ , 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 pseudomembranoottinen 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 ⁵⁾	
	Melko harvinainen		Kutina ⁵⁾ , urtikaria ⁵⁾	

	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, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Artralgia, myalgia, lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (liittyen pitkäaikaiseen käyttöön)		
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Intersitiaalinen nefriitti		Dysuria, virtsan värjäytyminen tummaksi
	Hyvin harvinainen		Interstitiaali-nefriitti, kidevirtsaus (ks. kohta 4.9)	

Sukupuoli- elimet ja rinnat	Harvinainen	Gynekomastia, impotenssi		Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Uupumus		
	Melko harvinainen	Turvotus		
	Harvinainen	Kuume, liikahikoilu, ruokahaluttomuus		Väsymys
	Tuntematon			Kuume
Tutkimukset	Yleinen	Kohonneet maksientsyymi- 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 häiritsevien tapahtumien 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.

Epäilyistä häiritsevä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä häiritsevä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häiritsevä vaikutusarvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä häiritsevä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häiritsevä vaikutusrekisteri

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, lääkeliitä 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 lääkeliitä. 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 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 estäjiä 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 penisillineihin 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. Resistenssimekanisiksi 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 päärynäosetta 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 keskivaiketta 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 hyötöosuus on noin 70 %, ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika (t_{max}) on noin yksi tunti. Annosalueella 250–3000 mg biologinen hyötöosuus 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 aivoselkäydinnesteeseen. 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:

Nielty 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 kivoksen 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 suuria annoksia 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 hoitajakso 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 lisääntyntä 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 hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

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

1.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Helipak A-kombinationsförpackning:
Zolt 30 mg hårda enterokapslar
Amorion 500 mg filmdragerade tabletter
Trikozol 400 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Zolt 30 mg enterokapsel innehåller 30 mg lansoprazol.
En Amorion 500 mg tablett innehåller amoxicillintrihydrat, motsvarande 500 mg amoxicillin.
En Trikozol 400 mg tablett innehåller 400 mg metronidazol.

Hjälpämnen med känd effekt:

En Zolt 30 mg enterokapsel innehåller 12,55 mg mannitol och 200,949 mg sackaros.
En Trikozol 400 mg tablett innehåller 20 mg sorbitol och 254 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Zolt 30 mg enterokapsel, hård:

Kapsel med ogenomskinlig, vit botten- och lockdel. Kapseln innehåller vita eller nästan vita bollaktiga mikrogranulat.

Amorion 500 mg filmdragerad tablett:

Vit eller krämfärgad, långaktig, bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra, storlek ca 7 x 18 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Trikozol 400 mg tablett:

Vit, kapselformad tablett med brytskåra, storlek ca 8 x 17 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av helicobakterieinfektion hos patienter med sår i tolvfingertarmen eller magen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Läkemedlen i kombinationsförpackningen administreras som en sju dagars kur enligt följande:

Vuxna:

Zolt:

En enterokapsel 2 gånger per dygn minst 30 minuter före maten (se avsnitt 5.2). Enterokapslarna ska sväljas hela med en tillräcklig mängd vätska. Kapseln får inte tuggas eller krossas.

Patienter med svårigheter att svälja: undersökningar och klinisk praxis tyder på att kapseln kan öppnas och granulaten blandas i en liten mängd vatten, äppel- eller tomatsaft eller strös i en liten mängd mjuk mat (t.ex. yoghurt, äppelmos) för att underlätta intaget av läkemedlet. Kapseln kan även öppnas och

granulaten blandas i 40 ml äppelsaft för administrering genom en magsond (se avsnitt 5.2). Suspensionen eller blandningen ska tas direkt efter förberedning.

Amorion:

Två tabletter 2 gånger per dygn.

Trikozol:

En tablett 3 gånger per dygn.

Äldre patienter:

Zolt:

Den maximala rekommenderade dygnsdosen lansoprazol är 30 mg. Administrering i detta fall Zolt 30 mg kapsel en gång per dygn eller Zolt 15 mg kapsel 2 gånger per dygn.

Amorion och Trikozol:

Amoxicillin- och metronidazoldosen är densamma som för vuxna.

Pediatrisk population:

Rekommenderas inte för barn.

Försvagad njur- eller leverfunktion:

Zolt:

Nedsatt njurfunktion: Dosen behöver inte ändras.

Nedsatt leverfunktion: Om patienten har medelsvårt eller svårt nedsatt leverfunktion, ska patienten övervakas regelbundet och en minskning av dygnsdosen på 50 % rekommenderas (se avsnitt 4.4 och 5.2). I stället för en vanlig dos på 30 mg kan behandlingen genomföras individuellt med doser på 15–30 mg. Zolt 15 mg kapsel 1–2 gånger per dygn.

Amorion:

Måttligt nedsatt njurfunktion: Om kreatininclearance är 10–30 ml/min, är doseringen av amoxicillin 500 mg 2 gånger per dygn.

Svårt nedsatt njurfunktion: Om kreatininclearance är under 10 ml/min, är doseringen av amoxicillin 500 mg en gång per dygn.

Nedsatt leverfunktion: Försiktighet ska iakttas vid doseringen och leverns funktion ska övervakas regelbundet (se avsnitt 4.8).

Trikozol:

Måttligt nedsatt njurfunktion: Om kreatininclearance är 10–50 ml/min eller S-Krea 116–565 µmol/l, intas 400 mg metronidazol 2 gånger per dygn.

Svårt nedsatt njurfunktion: Om kreatininclearance är under 10 ml/min eller S-Krea över 565 µmol/l, intas 400 mg metronidazol en gång per dygn.

Svårt nedsatt leverfunktion: Halvering av metronidazoldosen och bestämningar av koncentrationen av metronidazol rekommenderas för justering av doseringen.

Se även den enskilda dokumentationen för de olika läkemedlen med försäljningstillstånd som ingår i Helipak A-kombinationsförpackningen.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot de aktiva substanserna, vilket som helst penicillin, imidazolderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tidigare svår och omedelbar överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) som orsakats av något annat betalaktamantibiotikum (t.ex. något cefalosporin, karbapenem eller monobaktam)
- samtidig användning av atazanavir.

Se även den enskilda dokumentationen för de olika läkemedlen med försäljningstillstånd som ingår i Helipak A-kombinationsförpackningen.

4.4 Varningar och försiktighet

Helipak A-kombinationsbehandlingen ges i en sju dagars kur. Varningar gällande långvarigt bruk beskrivs i de enskilda produktresuméerna för de olika läkemedlen med försäljningstillstånd som ingår i kombinationsförpackningen.

Zolt:

Försiktighet ska iakttas vid administrering av lansoprazol hos patienter som har medelsvårt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Den minskade surhetsgraden i magsäcken som lansoprazol orsakar, ökar antagligen förekomsten av de bakterier, som normalt förekommer magtarmkanalen, i magsäcken. Behandling med lansoprazol kan öka risken för infektioner i matsmältningskanalen (t.ex. *Salmonella* och *Campylobacter*) en aning.

Protonpumpshämmare utlöser mycket sällan subakut kutan *lupus erythematosus* (SCLE). Om lesioner uppträder, speciellt på hudområden som utsätts för solljus, och det dessutom förekommer ledsmärta, ska patienten söka sig snabbt till en läkare, och hälso- och sjukvårdspersonal ska överväga avslutande av Zolt-preparatets användning. Om tidigare användning av protonpumpshämmare har förknippats med SCLE, kan risken för att denna biverkning uppträder öka i samband med användningen av andra protonpumpshämmare.

Inverkan på laboratorieprov

Den ökade nivån av kromogranin A (CgA) kan störa utredningsprov för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska en lansoprazolbehandling tillfälligt avslutas minst fem dagar före en CgA-mätning (se avsnitt 5.1). Om koncentrationerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensvärden efter den ursprungliga mätningen, ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att användningen av protonpumpshämmare har avslutats.

Hjälpämnen

Zolt-kapslarna innehåller sackaros och mannitol. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist. Mannitol kan ha en mild laxerande effekt.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Amorion:

Före inledningen av en amoxicillinbehandling ska det utredas noga om det tidigare har förekommit överkänslighetsreaktioner hos patienten som orsakats av penicilliner, cefalosporiner eller andra betalaktamantibiotika (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Allvarliga och i vissa fall dödliga överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxiaktiga reaktioner och allvariga biverkningar i huden) har rapporterats hos patienter som behandlas med penicillin. Dessa reaktioner är mer sannolika hos patienter med tidigare konstaterad överkänslighet mot penicillin och hos atopiska patienter. Om patienten får en allergisk reaktion, ska amoxicillinbehandlingen avslutas och en lämplig alternativ behandling inledas.

Konvulsioner kan förekomma hos patienter vars njurfunktion är försvagad, patienter som får höga doser eller patienter med predisponerande faktorer (t.ex. tidigare krampanfall, behandlad epilepsi eller sjukdom i hjärn- eller ryggmärgshinna) (se avsnitt 4.8).

Vid nedsatt njurfunktion ska dosen anpassas enligt insufficiensens svårighetsgrad (se avsnitt 4.2).

En febrig, generaliserad rodnad i samband med pustler som uppträder i början av behandlingen kan vara ett symptom på akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.8). Denna reaktion kräver avslutande av amoxicillinbehandlingen och är i fortsättningen en kontraindikation för behandling med amoxicillin.

Användning av amoxicillin ska undvikas vid misstänkt mononukleos, eftersom man i dess samband har iakttagit mässlingaktiga utslag i samband med användningen av amoxicillin.

Antibiotikaförknippad kolit, vars svårighetsgrad kan variera från mild till livshotande (se avsnitt 4.8), har rapporterats i samband med användningen av nästan alla antibakteriella medel. Därför är det viktigt att denna diagnos tas i beaktande om det uppträder diarré hos patienten under vilken som helst antibiotikabehandling eller därefter. Om det uppträder kolit i samband med en antibiotikabehandling ska amoxicillinbehandlingen avslutas genast, patienten ska rådgöra med sin läkare och lämplig behandling ska inledas. Läkemedel som försvagar tarmens peristaltik får inte användas i denna situation.

Förlängning av protrombintiden har sällan rapporterats hos patienter som får amoxicillin. Lämplig övervakning av patienter som samtidigt använder antikoagulantia ska säkerställas. Orala antikoagulantdoser måste eventuellt justeras för att bibehålla den önskade antikoagulationsnivån (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Förhöjda serum- och urinkoncentrationer av amoxicillin påverkar sannolikt vissa laboratorieprov. När kemiska metoder används, är falska positiva resultat på grund av höga urinkoncentrationer av amoxicillin allmänna.

Under amoxicillinbehandling ska enzymatiska metoder baserade på glukosoxidas användas vid urinens glukosbestämningar.

Amoxicillin kan förvränga resultaten av östriolbestämningar hos gravida kvinnor.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Trikozol:

Eftersom informationen om mutagenitetsrisken för människa är otillräcklig (se avsnitt 5.3), ska långvarig användning av metronidazolpreparatet övervägas noga.

Patienter som behandlas långvarigt (> 7 dygn) eller med höga doser av metronidazol och patienter som lider av afficerande sjukdomar i det centrala nervsystemet eller hematologiska sjukdomar ska övervakas noga under metronidazolbehandling. Uppträdande av parestesier, ataxi, yrsel, förvirring, konvulsioner och perifer neuropati har beskrivits som tecken på neurotoxicitet under långvarig behandling och behandling med höga doser. Om metronidazol måste användas längre än rekommenderat av tvingande skäl, rekommenderas regelbundna hematologiska undersökningar (speciellt bestämning av antalet vita blodkroppar), eftersom reversibel neutropeni enligt rapporter har utvecklats hos 2–4 % av patienter som fått metronidazol i längre än en vecka.

Man bör avstå från användningen av alkohol helt och hållet under behandlingen och minst 2 dygn efter avslutad behandling på grund av risken för antabusreaktion som metronidazol orsakar.

När det gäller metronidazolpreparat avsedda för systemisk användning har det hos patienter som lider av Cockaynes syndrom rapporterats allvarlig hepatotoxicitet / akut leversvikt, även dödsfall. Dessa verkningar har börjat mycket snabbt efter inledandet av behandlingen. Före metronidazolbehandling ska patienter med Cockaynes syndrom utsättas för en grundlig nytta-riskbedömning, och användningen av metronidazol ska inledas endast om andra behandlingsalternativ inte kan användas. Leverns funktion ska testas precis före inledandet av behandlingen, och den ska övervakas under hela behandlingen och därefter, tills leverns funktion ligger på normala nivåer eller har återgått till sin

utgångspunkt. Om levervärdena ökar betydligt under behandlingen måste läkemedlets användning avslutas.

Patienter med Cockaynes syndrom ska uppmanas att direkt ta kontakt med läkare om symptom som tyder på eventuell leverskada uppträder, och i detta fall avsluta användningen av metronidazol.

Försiktighet ska iakttas under användningen av metronidazol när patienten lider av leverencefalopati.

Försiktighet ska iakttas under administreringen av metronidazol vid behandlingen av patienter med nedsatt njur- och leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Svåra hudreaktioner med blåsor, såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med användningen av metronidazol (se avsnitt 4.8). Om symptom eller tecken på Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller akut generaliserad exantematös pustulos uppträder, måste användningen av Trikozol-preparatet avslutas omedelbart.

Patienten ska informeras om att metronidazol kan orsaka mörk urin (metabolit av metronidazol).

I likhet med andra antibiotika kan metronidazol utsätta patienten för jästsvampinfektioner. Paradoxalt nog har även utveckling pseudomembranös kolit rapporterats under metronidazolbehandling.

Försiktighet ska iakttas vid användningen av metronidazol hos patienter med aktiv eller kronisk svår sjukdom i det perifera eller centrala nervsystemet på grund av risken för eventuellt förvärrade neurologiska symptom.

Hjälpämnen

Trikozol-tabletter innehåller laktosmonohydrat och sorbitol. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption eller fruktosintolerans.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Se även den enskilda dokumentationen för de olika läkemedlen med försäljningstillstånd som ingår i Helipak A-kombinationsförpackningen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Zolt:

Lansoprazol metaboliseras genom det läkemedelsmetaboliserande enzymsystemet relaterat till cytokrom P-450, så interaktioner med läkemedel som metaboliseras genom samma enzymsystem är möjliga. Försiktighet ska iakttas speciellt när läkemedel med smal terapeutisk bredd som metaboliserats genom detta enzymsystem används samtidigt med lansoprazol.

Teofyllin: Lansoprazol minskar på plasmakoncentrationen av teofyllin, varvid dosens förväntade kliniska effekt kan försvagas. Försiktighet ska iakttas vid kombinerad användning av dessa två läkemedel.

Takrolimus: Samtidig användning med lansoprazol ökar plasmakoncentrationen av takrolimus (takrolimus är ett substrat av CYP3A och P-gp). Exponering för lansoprazol ökade genomsnittlig exponering för takrolimus med högst 81 %. Det är bra att följa plasmakoncentrationerna av takrolimus när samtidig lansoprazolbehandling inleds eller avslutas.

Fluvoxamin: Om lansoprazol används samtidigt med CYP2C19-enzymhämmande fluvoxamin, är det bra att överväga minskning av dosen. Plasmakoncentrationerna av lansoprazol ökar till och med fyrfaldigt.

Inducerare av CYP2C19- och CYP3A4-enzym, såsom rifampicin och äkta johannesört (*Hypericum perforatum*), kan betydligt minska på plasmakoncentrationerna av lansoprazol.

Lansoprazol kan påverka absorptionen av läkemedel vars biotillgänglighet väsentligen påverkas av magens pH-värde.

Atazanavir: I en undersökning framkom det att när lansoprazol (60 mg en gång per dygn) och atazanavir (400 mg) administrerades samtidigt till friska frivilliga försökspersoner, minskade exponeringen för atazanavir betydligt (AUC och C_{max} minskade med ca 90 %). Lansoprazol ska inte användas samtidigt med atazanavir (se avsnitt 4.3).

Ketokonazol och itraconazol: Magsyra förstärker absorptionen av ketokonazol och itraconazol från matsmältningskanalen. Administrering av lansoprazol kan leda till att koncentrationerna av ketokonazol och itraconazol förblir under terapeutiska koncentrationer. Användning av en kombination av dessa ska undvikas.

Digoxin: Samtidig användning av lansoprazol och digoxin kan öka plasmakoncentrationerna av digoxin. På grund av detta ska plasmakoncentrationerna av digoxin övervakas noga, och vid behov ska digoxindosen ändras i samband med inledandet och avslutandet av en lansoprazolbehandling.

Det har konstaterats att lansoprazol hämmar verksamheten av transportproteinet P-glykoprotein (P-gp) *in vitro*. Den kliniska betydelsen av denna effekt är okänd.

Interaktioner mellan lansoprazol och NSAID-läkemedel har inte konstaterats, men formella interaktionsstudier har inte genomförts. Antacida och sukralfat kan försämra biotillgängligheten av lansoprazol, och bör därför inte tas inom en timme efter intagning av Zolt-preparatet.

Amorion:

Samtidig användning med probenecid rekommenderas inte. Probenecid minskar på utsöndringen av amoxicillin via njurtubuli. Samtidig användning av probenecid kan öka blodkoncentrationen av amoxicillin och fördröja elimineringen av amoxicillin ur blodet.

Samtidig användning av allopurinol och amoxicillin kan öka sannolikheten för allergiska hudreaktioner.

Tetracykliner och andra bakteriostatiska läkemedel kan störa de baktericida effekterna av amoxicillin.

Orala antikoagulantia och penicillinantibiotika har använts i stor utsträckning i praktiskt arbete utan rapporterade interaktioner. I litteratur finns ändå beskrivningar på fall där INR-värdet har stigit när en amoxicillinkur förskrivits till patienter som använder acenokumarol eller warfarin. Om samtidig användning är nödvändigt, ska protrombintiden eller INR-värdet övervakas noga när amoxicillin läggs till i behandlingen eller när dess användning avslutas. Dessutom är det möjligt att dosen av orala antikoagulantia måste ändras (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Penicilliner kan minska på utsöndringen av metotrexat, vilket orsakar en eventuell ökning av toxicitet.

Trikozol:

Inverkan av andra läkemedel på metronidazol

Det har konstaterats att fenytoin, fenobarbital, systemisk prednisolon, fenazon och rifampicin påskyndar metabolismen av metronidazol och försvagar dess effekt.

Inverkan av metronidazol på andra läkemedel

Metronidazol hämmar CYP2C9-enzymet. Metronidazol kan hämma metabolismen av sulfonyleureor (glibenklamid, glimepirid och glipizid), förstärka deras effekt och på så sätt orsaka hypoglykemi. Under samtidig användning rekommenderas övervakning av blodkoncentrationen av glukos.

Metronidazol hämmar metabolismen av warfarin och effekten av warfarin kan förstärkas under samtidig användning. Under samtidig användning ska protrombintiden kontrolleras oftare och warfarindosen ändras.

Metronidazol hämmar levermetabolismen av fenytoin och under samtidig användning ska serumkoncentrationen av fenytoin övervakas och vid behov ska dosen ändras.

Metronidazol hämmar njurclearance av litium. Serumkoncentrationen av litium, elektrolyter och patientens njurfunktion ska övervakas under samtidig användning. Vid behov ska litiumdosen ändras.

Metronidazol kan betydligt höja koncentrationen av busulfan, vilket kan leda till allvarlig toxicitet och dödsfall.

Koncentrationen av takrolimus kan öka under samtidig användning med metronidazol. Det finns också tecken på en bromsande verkan av metronidazol på metabolismen eller elimineringen av karbamazepin, kinidin och ciklosporin. Övervakning av läkemedlens koncentrationer rekommenderas under metronidazolkuren.

Andra interaktioner

Under samtidig användning av metronidazol och azatioprin eller fluorouracil kan risken för neutropeni öka. Samtidig användning av metronidazol ökar koncentrationen av fluorouracil, vilket ökar toxiciteten men inte effekten. Fluorouracil är en aktiv metabolit av kapecitabin.

Astemizol och terfenadin kan vid samtidig användning med metronidazol utsätta patienten för arytmier. Samtidig användning av metronidazol och amiodaron ökar risken för kardiotoxicitet (förlängning av QT-intervallet, torsades de pointes, hjärtstillestånd).

Metronidazol kan tillsammans med etanol (alkohol) orsaka en antabusreaktion. Man bör avstå från användningen av alkohol helt och hållet under metronidazolbehandling och under minst två dygn efter avslutad behandling.

Metronidazol och disulfiram ska inte användas samtidigt, eftersom deras samtidiga användning har enligt rapporter orsakat psykosor och förvirringstillstånd.

Metronidazol kan störa ASAT-, ALAT-, LDH-, triglycerid- och glukosbestämningar i serum som baseras på förändring i UV-absorbans.

Se även den enskilda dokumentationen för de olika läkemedlen med försäljningstillstånd som ingår i Helipak A-kombinationsförpackningen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Läkemedelskuren i Helipak A-kombinationsförpackningen ska inte användas under graviditet eller amning utan grundligt övervägande av nyttorna och riskerna.

I djurförsök har det iakttagits att lansoprazol utsöndras i bröstmjolk.

Små mängder av amoxicillin utsöndras i bröstmjolk, vilket kan orsaka allergi. Hos dibarn kan det utvecklas diarré eller svampinfektion i slemhinnorna, varvid amningen eventuellt måste avslutas.

Metronidazol utsöndras effektivt i bröstmjolk, och dess koncentration däri motsvarar plasmakoncentrationen hos modern. Dibarn har ändå uppskattats inta mindre än 1 % av moderns dagliga dos om läkemedlet används under amning. Läkemedlets bittra smak kan uppträda i bröstmjolk. Vid behandling av ammande patienter rekommenderas en behandling med enkeldos och en 12–24 timmars paus i ammandet efter intagning av läkemedlet. Om läkemedlet måste användas som en veckas kur, bör amningen avbrytas för ca 10 dygn.

Se även den enskilda dokumentationen för de olika läkemedlen med försäljningstillstånd som ingår i Helipak A-kombinationsförpackningen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zolt:

Biverkningar såsom yrsel, svindel, synrubbingar och sömnhet (se avsnitt 4.8) kan uppträda i samband med användningen av lansoprazol. I detta fall kan reaktionsförmågan försvagas.

Amorion:

Läkemedlets inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte undersökts. Biverkningar som påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (t.ex. allergiska reaktioner, yrsel, konvulsioner) kan ändå förekomma (se avsnitt 4.8).

Trikozol:

Patienter ska varnas om eventuella förvirringstillstånd, yrsel, hallucinationer, konvulsioner och ögonsymptom (se avsnitt 4.8). Om dessa symptom uppträder hos patienten, ska patienten undvika att köra bil och användning av precisionskrävande maskiner.

4.8 Biverkningar

Amorion:

De mest allmänt rapporterade biverkningarna är diarré, illamående och hudutslag.

Trikozol:

Dagliga portioner av metronidazol på under 2 g tolereras i allmänhet väl. Illamående, ibland kräkningar, obehaglig smak i munnen och klabbig tunga kan förekomma under användningen av metronidazol. Perifer neuropati har enligt beskrivningar uppträtt speciellt under långvarig metronidazolbehandling. Symptom på neuropati försvinner nästan alltid snabbt i samband med avslutad behandling eller minskning av läkemedelsdosen.

Frekvensgrupperna specificeras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

		Zolt	Amorion	Trikozol
Infektioner och infestationer	Vanliga			Mukokutana jästinfektioner
	Mycket sällsynta		Mukokutan kandidos	
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Trombocytopeni, eosinofili, leukopeni		Leukopeni
	Sällsynta	Anemi		Agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni

		Zolt	Amorion	Trikozol
	Mycket sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni	Reversibel leukopeni (även svår neutropeni eller agranulocytos), reversibel trombocytopeni och hemolytisk anemi, förlängning av blödnings- och protrombintiden (se avsnitt 4.4)	
Immunsystemet	Sällsynta			Anafylaktisk chock
	Mycket sällsynta	Anafylaktisk chock	Svåra allergiska reaktioner, inkluderande angioneurotiskt ödem, anafylaxi, serumsjuka och överkänslighetsvaskulit (se avsnitt 4.4)	
	Ingen känd frekvens		Jarisch-Herxheimer-reaktion (i samband med behandlingen av borrelios)	
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hyponatremi		
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Depression		
	Sällsynta	Sömlöshet, hallucinationer, förvirring		Humörsvängningar, hallucinationer, sömlöshet
	Ingen känd frekvens	Synhallucinationer		Psykotiska störningar, inkluderande förvirring, depression

		Zolt	Amorion	Trikozol
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel		
	Sällsynta	Rastlöshet, svindel, parestesier, sömnighet, darrningar		Huvudvärk, yrsel, konvulsioner, ataxi, perifer neuropati, parestesier, encefalopati ¹⁾ , cerebellärt syndrom ¹⁾
	Mycket sällsynta		Hyperkinesi, yrsel och konvulsioner (se avsnitt 4.4)	
	Ingen känd frekvens			Aseptisk meningit
Ögon	Sällsynta	Synrubbingar		Milda, övergående förändringar i synskärpa, såsom diplopi, myopi, försvagad syn, förändringar i färgseende
	Ingen känd frekvens			Sjukdom/inflammation i synnerven
Öron och balansorgan	Sällsynta			Milda, övergående förändringar i hörseln
	Ingen känd frekvens			Nedsatt hörsel/hörsel-förlust (även sensorineural), tinnitus
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, förstoppning, magont, illamående, kräkningar, gasbildning, torr mun eller svalg, funduskörtelpolyper (godartade)	Diarré ³⁾ , illamående ³⁾	Diarré, illamående, övre buksmärta, metallsmak i munnen, känsla av torr mun
	Mindre vanliga		Kräkningar ³⁾	

		Zolt	Amorion	Trikozol
	Sällsynta	Tunginflammation, kandidos i matstrupen, pankreatit, smakrubbningar		Pseudomembranös kolit, pankreatit
	Mycket sällsynta	Kolit, stomatit	Rapporterade biverkningar efter inträde på marknaden: kolit förknippad med antibiotikabehandling (inkluderande pseudomembranös kolit och hemorragisk kolit, se avsnitt 4.4), svart hårig tunga	
	Ingen känd frekvens			Kräkningar, inflammation i munnens slemhinnor, aptitlöshet, färgförändringar i tunga/sträv tunga
Lever och gallvägar	Sällsynta	Gulsot, hepatit		Förhöjda leverenzymvärden (ASAT, ALAT, alkaliskt fosfatas), kolestatisk eller blandad hepatit och hepatocellulär leverskada, ibland i samband med gulsot
	Mycket sällsynta		Hepatit, kolestatisk gulsot, måttlig höjning av ASAT- och/eller ALAT-värden	
	Ingen känd frekvens			Nedsatt leverfunktion ²⁾
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag, urtikaria, klåda	Hudutslag ³⁾	
	Mindre vanliga		Klåda ³⁾ , urtikaria ³⁾	

		Zolt	Amorion	Trikozol
	Sällsynta	Angioödem, purpura, petekier, håravfall, <i>erythema multiforme</i> , ljuskänslighet		Makulopapulösa hudutslag, klåda, läkemedelsorsakade hudutslag, urtikaria, angioödem, utbrott av pustulösa hudreaktioner
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	Rapporterade biverkningar efter inträde på marknaden: hudreaktioner såsom <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, pustulös och exfoliativ dermatit, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4) och läkemedelsreaktion med eosinofili (DRESS)	
	Ingen känd frekvens	Subakut kutan <i>lupus erythematosus</i> (se avsnitt 4.4)		Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematös pustulos
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Ledvärk, muskelsmärta, fraktur i höften, handleden eller ryggraden (i samband med långvarigt bruk)		
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Interstitiell nefrit		Dysuri, mörk urin
	Mycket sällsynta		Interstitiell nefrit, kristalluri (se avsnitt 4.9)	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Gynekomasti, impotens		Gynekomasti

		Zolt	Amorion	Trikozol
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning		
	Mindre vanliga	Svullnad		
	Sällsynta	Feber, överdriven svettning, aptitlöshet		Trötthet
	Ingen känd frekvens			Feber
Undersökningar	Vanliga	Förhöjda leverenzymvärden		
	Mycket sällsynta	Förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden		
	Ingen känd frekvens	Hypomagnesemi (i samband med långvarigt bruk)		

¹⁾ Encefalopati (t.ex. förvirring) eller subakut cerebellärt syndrom (t.ex. ataxi, dysartri, försämrad gång, nystagmus och darrning), som eventuellt försvinner när behandlingen avslutas, har rapporterats mycket sällan.

²⁾ Fall av nedsatt leverfunktion som krävt levertransplantation har enligt rapporter inga uppträtt hos patienter som samtidigt behandlades med metronidazol och andra antibiotika.

³⁾ Frekvensen av dessa biverkningar baserar sig på kliniska undersökningar med sammanlagt ca 6 000 vuxen- och barnpatienter som fick amoxicillin.

Se även den enskilda dokumentationen för de olika läkemedlen med försäljningstillstånd som ingår i Helipak A-kombinationsförpackningen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling för överdoseringar av läkemedel som ingår i Helipak A-kombinationsförpackningen, så överdoseringar behandlas symptomatiskt.

Zolt:

Verkningarna av en överdosering av lansoprazol på människor är okända (även om akut toxicitet sannolikt är lindrig), så inga behandlingsanvisningar kan ges.

I undersökningar har man ändå administrerat upp till 180 mg lansoprazol per dygn oralt och upp till 90 mg lansoprazol per dygn intravenöst utan betydliga biverkningar. Möjliga symptom på överdosering av lansoprazol, se avsnitt 4.8. Om en överdosering misstänks, ska patienten övervakas. Lansoprazol elimineras inte betydligt i bloddialys. Vid behov rekommenderas tömning av magsäcken, medicinskt kol och symptomatisk behandling.

Amorion:

Symptom i matsmältningskanalen (såsom illamående, kräkningar och diarré) och störningar i vätske- och elektrolytbalansen kan uppträda. Kristalluri på grund av amoxicillin, som i vissa fall lett till nedsatt njurfunktion, har iakttagits. Konvulsioner kan förekomma hos patienter vars njurfunktion är försvagad eller som får höga doser (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Symptom i matsmältningskanalen kan behandlas symptomatiskt med hänsyn till vätske-/elektrolytbalansen.

Amoxicillin kan elimineras från blodcirkulationen genom bloddialys.

Trikozol:

Den terapeutiska bredden av metronidazol är stor. Upp till tiofaldiga doser används i kemoterapi mot cancer och som strålbehandlingsadjutant jämfört med antimikrobiella doser. När metronidazol administrerats 6–10 g per dygn varannan dag, har neurotoxiska verkningar (konvulsioner och perifer neuropati) iakttagits hos patienter efter 5–7 dygn. Efter en enkeldos på 10–15 g har det förekommit illamående, kräkningar och ataxi. Mindre överdoseringar är i allmänhet förknippade med dyspepsi.

Patienten ges medicinskt kol. Annars är behandlingen efter en överdosering symptomatisk. Elimineringen av metronidazol kan vid behov påskyndas med en bloddialys.

Se även den enskilda dokumentationen för de olika läkemedlen med försäljningstillstånd som ingår i Helipak A-kombinationsförpackningen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: kombinationer med antibiotika för eradikering av *Helicobacter pylori*, ATC-kod: A02BD03

Zolt:

Lansoprazol är en protonpumpshämmare för magsäcken. Läkemedlet hämmar det sista stadiet i bildningen av magsyra genom att hämma verksamheten av H^+/K^+ ATP-as i magsäckens parietalceller. Hämmningen är dosberoende och reversibel, och verkningen riktar sig mot både basal och stimulerad utsöndring av magsyra.

Lansoprazol koncentreras i parietalceller och aktiveras i deras sura omgivning, varvid lansoprazol reagerar med H^+/K^+ ATP-aset sulfhydrylgrupp och hämmar enzymverksamheten.

Inverkan på utsöndringen av magsyra

Lansoprazol hämmar specifikt verksamheten av parietalcellers protonpumpar. En oral enkeldos lansoprazol hämmar ca 80 % av pentagrastinstimulerad magsyrautsöndring. Daglig administrering av lansoprazol under sju dagar hämmar ca 90 % av magsyrautsöndringen. Inverkan av lansoprazol på magsyrans basala utsöndring är motsvarande. En oral enkeldos lansoprazol på 30 mg minskar basal utsöndring med ca 70 %, och därmed lindras patienternas symptom redan från och med den första dosen. Upprepad administrering under åtta dagar minskar basal utsöndring med ca 85 %. En kapsel (30 mg) per dygn lindrar symptomen snabbt. Sår i tolvfingertarmen läker oftast på två veckor och

magsår och refluxesofagit på fyra veckor. Lansoprazol minskar på surheten i magen och skapar därmed omständigheter under vilka lämpliga antibiotika kan ha en effektiv verkan på *H. pylori*.

Vid användning av syrautsöndringshämmare ökar serumkoncentrationen av gastrin som en följd av den minskade syrautsöndringen. Även CgA ökar som en följd av magsäckens minskade surhetsgrad. Höjningen av CgA-halten kan störa utredningsprov av neuroendokrina tumörer.

Tillgängliga publicerade data tyder på att användningen av protonpumpshämmare (PPI) ska avslutas minst fem dagar och högst två veckor före CgA-mätningar. Då hinner CgA-halten, som på ett vilseledande sätt kan ha ökat efter PPI-behandlingen, återgå till referensområdet.

Amorion:

Amoxicillin är ett antibiotikum med baktericid effekt som tillhör bredspektrumpenicilliner och verkar på bl.a. *Helicobacter pylori*.

Trikozol:

Metronidazol är ett nitroimidazolderivat med baktericid effekt som specifikt hämmar DNA-syntesen av anaeroba bakterier. Metronidazol verkar både på grampositiva och gramnegativa anaeroba samt det gramnegativa *Helicobacter pylori* av de aeroba bakterierna.

Metronidazolresistens hos anaeroba bakterier är sällsynt, även om t.ex. resistenta *Bacteroides fragilis*-stammar ibland har iakttagits. Metronidazolresistenta *Helicobacter pylori*-stammar har förekommit betydligt oftare än *B. fragilis*-resistens, intressant nog oftare hos kvinnor än hos män. De nämnda stammarnas oförmåga att utveckla tillräckligt redox-potential för att reducera metronidazol har framställts som resistensmekanismen. Den framställda resistensmekanismen stöds av iakttagelser, där resistenta stammar i försöksomständigheter åter har gjorts känsliga för metronidazol genom att hålla dem i anaeroba förhållanden i några timmar.

Se även den enskilda dokumentationen för de olika läkemedlen med försäljningstillstånd som ingår i Helipak A-kombinationsförpackningen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Zolt:

Lansoprazol är ett racemat vars två aktiva enantiomerer metaboliseras i parietalcellernas sura omgivning till verkande form. Magsyra inaktiverar lansoprazol snabbt, så lansoprazol administreras oralt i enterodragerad form för att uppnå systemisk absorption.

Absorption och distribution

Biotillgängligheten av en enkeldos lansoprazol är stor (80–90 %). Maximala plasmakoncentrationer uppnås på 1,5–2 timmar efter administrering. Födointag fördröjer absorptionen av lansoprazol och minskar biotillgängligheten med ca 50 %. Lansoprazol binder sig till plasmans proteiner till 97 %.

I undersökningar har det påvisats att samma AUC-värde kan uppnås med granulat som tagits ur öppnade kapslar som med en öppen kapsel om granulaten blandas i en liten mängd apelsin-, äppel- eller tomatsaft eller i en tesked av äppel- eller päronmos, eller strös på en matsked yoghurt, pudding eller grynost. Samma AUC-värde har även uppnåtts genom att ge granulat som blandats i äppelsaft genom en magsond.

Metabolism och eliminering

Lansoprazol metaboliseras till stor del i levern, och metaboliterna utsöndras både genom njurarna och gallan. Metabolismen av lansoprazol katalyseras främst av CYP2C19-enzymet. Även CYP3A4 deltar i metabolismen. Hos friska försökspersoner är elimineringshalveringstid i plasma efter en enkeldos eller upprepad administrering 1–2 timmar. Hos friska personer har det inte fastställts att lansoprazol som administreras upprepat skulle ackumuleras i kroppen. Sulfon-, sulfid- och 5-hydroxyderivat av lansoprazol har identifierats i plasma. Dessa metaboliter hämmar utsöndringen endast väldigt lite eller inte alls.

I en studie med ^{14}C -märkt lansoprazol påvisades det att ca en tredjedel av en given strålningsdos utsöndrades i urinen och två tredjedelar i avföringen.

Farmakokinetiken hos äldre patienter

Lansoprazolclearance är minskad hos äldre patienter, och eliminerings halveringstid förlängd med ca 50–100 %. Den maximala plasmakoncentrationen av lansoprazol ökade inte hos äldre patienter.

Farmakokinetiken hos pediatrik population

Farmakokinetiken av lansoprazol har uppskattats hos 1–17-åriga barn: exponeringen konstaterades vara liknande som för vuxna när dosen var 15 mg för barn under 30 kg och 30 mg för tyngre barn.

Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt leverfunktion

Jämfört med friska personer fördubblas exponeringen för lansoprazol hos patienter med mildt nedsatt leverfunktion och ökar mycket mer än detta hos patienter med medelsvårt eller svårt nedsatt leverfunktion.

Patienter med långsam CYP2C19-metabolism

När det gäller CYP2C19-enzymet förekommer det genetisk polymorfism. 2–6 % av befolkningen är homozygoter gentemot muterad CYP2C19-allel, så de har inget fungerande CYP2C19-enzym (s.k. långsamma metaboliserare). Exponeringen för lansoprazol är flerfaldig hos långsamma metaboliserare jämfört med snabba metaboliserare.

Amorion:

Amoxicillin absorberas snabbt och väl vid oral administrering. Biotillgängligheten av oralt administrerad amoxicillin är ca 70 %. Föda påverkar inte absorptionen. Tiden (t_{\max}) för att uppnå den maximala plasmakoncentrationen är ca en timme. Biotillgängligheten i ett doseringsområde på 250–3 000 mg är linjär i relation till dosen (baserat på C_{\max} - och AUC-värden).

Ca 18 % av den totala mängden amoxicillin i plasma är bunden till proteiner, och skenbar distributionsvolym är ca 0,3–0,4 l/kg. Amoxicillin tar sig inte i tillräckliga mängder till cerebrospinalvätskan. I djurförsök har betydlig ackumulering av läkemedlets beståndsdelar i vävnader inte iakttagits. I likhet med andra penicilliner kan amoxicillin iaktas i bröstmjölk (se avsnitt 4.6). Det har påvisats att amoxicillin passerar placenta.

En del av amoxicillin utsöndras i urinen som inaktiv penicilloinsyra i mängder som motsvarar 10–25 % av den ursprungliga dosen. Amoxicillin elimineras främst via njurarna. Hos friska undersökta har medelvärdet för eliminerings halveringstid av amoxicillin varit ca en timme och medelvärdet för total clearance ca 25 l/h. 60–70 % av amoxicillin utsöndras oförändrat i urinen under de första sex timmarna när amoxicillin administreras som en enkeldos på 250 mg eller 500 mg. I flera undersökningar har det konstaterats att 50–85 % av amoxicillin utsöndras i urinen på 24 timmar.

Samtidig användning av probenecid fördröjer utsöndringen av amoxicillin (se avsnitt 4.5).

Eftersom försvagad njurfunktion är mer sannolikt hos äldre patienter, ska försiktighet iaktas vid dosvalet och njurfunktionen kan vara bra att övervaka.

Total clearance av amoxicillin ur serumet minskar i direkt relation till den försvagade njurfunktionen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Försiktighet ska iaktas vid administrering av läkemedlet till patienter med nedsatt leverfunktion, och leverns funktion ska övervakas regelbundet.

Trikozol:

Svald metronidazol absorberas snabbt och fullständigt. Biotillgängligheten är näst intill 100 % och ingen betydlig förstapassagemetabolism sker. Den maximala koncentrationen efter en enkeldos uppnås på ½–2 timmar. Bindningen av metronidazol till serumets äggviteämnen är låg, ca 11 %, och dess

halveringstid i serum är 6–10 timmar, något längre för hydroxymetaboliten (9–19 timmar). Metronidazol distribueras snabbt och väl i olika vävnader. Metronidazol bryts oxidativt ner i levern (hydroxy- och syrametaboliter) och genom att glukuronideras. Hydroxymetaboliten är aktiv. Metronidazol passerar placenta och utsöndras bl.a. i bröstmjolk. Metronidazol utsöndras huvudsakligen i urin, både oförändrat och som metaboliter.

Se även den enskilda dokumentationen för de olika läkemedlen med försäljningstillstånd som ingår i Helipak A-kombinationsförpackningen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Zolt:

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

I två karcinogenitetsundersökningar med råttor orsakade lansoprazol dosberoende hyperplasi och karcinoider i magsäckens enterokromaffinliknande (ECL) celler. Dessa stod i samband med hypergastrinemi orsakad av hämmad magsyruutsöndring.

Dessutom iaktogs metaplasi i tarmen, hyperplasi i testiklarnas Leydigceller och godartade tumörer i Leydigcellerna. Efter 18 månaders behandling iaktogs förtvinande av ögats näthinna. Detta iaktogs inte hos apor, hundar eller möss.

I karcinogenitetsundersökningar med möss utvecklades dosberoende hyperplasi i magsäckens ECL-celler, levertumörer och adenom i rete testis.

Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Amorion:

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenitetsundersökningar med amoxicillin har inte genomförts.

Trikozol:

Akut toxicitet av metronidazol uppträder endast vid användningen av mycket höga doser. Hos råttor är undersökt LD50 över 5 g/kg. Metronidazol och vissa av dess metaboliter har visat sig vara mutagena i *in vitro*-bakterietester. Undersökningar som genomfördes med däggdjursceller *in vitro* såväl som med gnagare och människor *in vivo* gav inga tillräckliga bevis på den mutagena effekten av metronidazol. Bara en del av undersökningarna gav indikationer på mutagena effekter. Användning av metronidazol bör ändå övervägas noga när behandlingstiden är lång.

Karcinogeniteten av metronidazol har undersökts med möss och råttor. Metronidazol ökade betydligt förekomsten av lungcancer hos möss och hypofys-, testikel- och bröstcancer hos råttor. Höga doser orsakade mikroskopiska förändringar i levern hos apor och biverkningar i det centrala nervsystemet hos hundar. Resultaten från motsvarande undersökningar av hamstrar har ändå varit negativa och epidemiologiska undersökningar av människor har inte påvisat ökad karcinogen risk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Zolt:

Kapsels innehåll:

Socketfärer (sackaros och majsstärkelse)

Natriumlaurilsulfat
Meglumin
Mannitol (E421)
Hypromellos
Makrogol
Talk
Polysorbat 80
Titandioxid (E171)
Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer

Kapselhölje:

Gelatin
Titandioxid (E171)

Amorion:

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat
Povidon

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Talk

Trikozol:

Majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Sorbitol (E420)
Gelatin
Natriumstärkelseglykolat
Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Helipak A-kombinationsförpackningen innehåller tre preparat med märkta sista användningsdagar:
Zolt 30 mg enterokapsel 3 år, Amorion 500 mg tablett 4 år och Trikozol 400 mg tablett 3 år.

Kombinationsförpackningens sista användningsdag bestäms enligt den sista användningsdagen av preparatet, vars giltighetstid är kortast vid förpackningstillfället.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kombinationsförpackning av papp, som innehåller:
Zolt: 14 enterokapslar, A/AI-bliester

Amorion: 30 tabletter, PVC/PVDC/aluminium-blisters
Trikozol: 10 och 14 tabletter, HDPE-burk

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Helipak A-kombinationsförpackningen innehåller en detaljerad bipacksedel. Zolt-, Amorion- och Trikozol-förpackningarna innehåller även sina egna bipacksedlar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12701

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.10.1997
Datum för den senaste förnyelsen: 13.2.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.10.2020