

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Helipak T yhdistelmäpakkaus:
Zolt 30 mg enterokapseli, kova
Oricyclin 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Trikozol 400 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Zolt 30 mg enterokapseli sisältää lansopratsolia 30 mg.
Yksi Oricyclin 500 mg tabletti sisältää tetrasykliinihydrokloridia vastaten tetrasykliiniä 500 mg.
Yksi Trikozol 400 mg tabletti sisältää metronidatsolia 400 mg.

Apuaineet:

Yksi Zolt 30 mg enterokapseli sisältää sakkaroosia 219 mg,
Yksi Trikozol 400 mg tabletti sisältää sorbitolia 20 mg ja laktoosimonohydraattia vastaten laktoosia 241 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Zolt 30 mg enterokapseli, kova:

Läpikuultamaton, valkoinen enterokapseli, jonka sisällä enteropäällysteisiä pellettejä.

Oricyclin 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Keltainen tai vihertävänkeltainen, jakourteellinen, kalvopäällysteinen kapselin muotoinen tabletti, koko n. 7,5 x 19 mm. Tabletti voidaan puolittaa.

Trikozol 400 mg tabletti:

Valkoinen tai melkein valkoinen, jakourteellinen kapselin muotoinen tabletti, koko n. 8 x 17 mm. Tabletti voidaan puolittaa.

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. Enterokapselit on nieltävä kokonaisina riittävän nestemäärän kanssa. Kapselit voidaan tyhjentää, mutta sisältöä ei saa pureskella eikä jauhaa.

Oricyclin:

Yksi tabletti 4 kertaa vuorokaudessa. Imeytymisen optimoimiseksi tabletit tulisi ottaa 1 tunti ennen tai 2 tuntia aterioiden jälkeen. Ruokatorviärsytyksen välttämiseksi tabletit tulisi nauttia runsaan nesteen kera. Makuuasentoa tulisi välttää lääkkeen nauttimisen yhteydessä.

Trikozol:

Yksi tabletti 3 kertaa vuorokaudessa.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta:

Helipak T:tä ei voi käyttää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon.

Läkkäät potilaat:

Zolt:

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

Oricyclin ja Trikozol:

Tetrasykliinin ja metronidatsolin annostus on sama kuin aikuisille.

Lapset:

Ei suositella lapsille.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys lansopratsolille, tetrasykliinille, metronidatsolille tai jollekin muulle Helipak T-yhdistelmäpakkauksen valmisteeseen sisällyttämälle aineosalle
- Munuaisten tai maksan vajaatoiminta Helipak T-yhdistelmäpakkauksen sisältämän tetrasykliinin vuoksi
- Raskaus
- Ks. lisäksi Helipak T-yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erilliset dokumentaatiot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Helipak T:tä ei voi käyttää munuaisten eikä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon.

Zolt:

Zolt kapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Oricyclin:

Tetrasykliini voi aiheuttaa valoyliherkkyyttä. Auringonottoa tulee välttää hoidon aikana.

Tetrasykliini saattaa aktivoita systeemisen lupus erythematosuksen (SLE).

Tetrasykliiniä tulee antaa harkiten potilaille, joilla on ruokatorven ahtauma ja/tai obstruktiivinen muutos ruuansulatuskanavassa.

Trikozol:

Alkoholin käytöstä on syytä pidättäytyä täysin hoidon aikana metronidatsolin aiheuttaman antabusreaktoriskin vuoksi.

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Zolt:

Lansopratsoli metaboloituu sytokromi P-450:een liittyvien lääkeaineita metaboloivan

entsyymisysteemin kautta, joten interaktiot saman entsyymisysteemin kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa ovat mahdollisia. Fenytoiinia saavien potilaiden fenytoiiniannosta saatetaan joutua pienentämään samanaikaisen lansopratsolihoiton aikana. Lansopratsolilla ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta teofylliinin tai varfariinin pitoisuuksiin plasmassa. Lansopratsolilla ei ole todettu interaktioita tulehduskipulääkkeiden tai diatsepaamin kanssa. Antasidit ja sukralfaatti saattavat huonontaa lansopratsolin hyötyosuutta eikä niitä sen vuoksi tulisi ottaa tunnin sisällä Zolt-valmisteen ottamisesta.

Suurehkoina annoksina (lansopratsoli 30 mg x 3 ja klaritromysiini 500 mg x 3 viiden vuorokauden ajan) klaritromysiini on lisännyt lansopratsolin hyötyosuutta n. 17 %. Samanaikaisesti klaritromysiinin aktiivin metaboliitin (14-OH-klaritromysiini) pitoisuus on noussut.

Oricyclin:

Natriumbikarbonaatti sekä samanaikaisesti suun kautta otettava kalsium saattavat hidastaa tetrasykliinin imeytymistä. Tetrasykliinejä ei pidä nauttia maitotuotteiden (Ca²⁺), antasidien (AL³⁺, Mg²⁺), rautavalmisteiden (Fe²⁺, Fe³⁺) eikä sinkkiä (Zn²⁺) sisältävien valmisteiden kanssa, koska ne saattavat heikentää tetrasykliinin imeytymistä. Kolestipoli, kolestyramiini ja didanosinipurutabletit voivat vähentää tetrasykliinien imeytymistä. Samanaikaista käyttöä tulisi välttää. Mikäli yhteiskäyttö on välttämätöntä, tulee lääkkeet ottaa mahdollisimman erillään toisistaan.

Kinapriilin ja tetrasykliinien samanaikainen käyttö heikentää tetrasykliinin imeytymistä.

Samanaikainen diureettien käyttö lisää riskiä tetrasykliinistä johtuvaan veren ureapitoisuuden nousuun. Probenesidi estää tetrasykliinin erittymistä munuaisissa. Plasman protrombiiniaktiiviteetti laskee tetrasykliinihoidon aikana, minkä vuoksi mahdollista samanaikaista antikoagulanttihoitoa saatetaan joutua vähentämään. Isotretinoiini ja asitretiini voivat aiheuttaa samanaikaisessa käytössä tetrasykliinin kanssa kallonsisäisen paineen nousua. Metotreksaatin ja tetrasykliinien yhteiskäyttö voi aiheuttaa metotreksaattitoksisuutta. Digoksiinin ja tetrasykliinien yhteiskäytön on raportoitu lisänneen digoksiinin pitoisuuksia ja/tai vaikutuksia. Litiumin ja tetrasykliinien yhteiskäyttö voi lisätä litiumin tehoa. Tetrasykliinin ja atovakonin samanaikaisen käytön on raportoitu aiheuttaneen atovakonin pitoisuuksien merkitsevää laskua plasmassa. Ehkäisytablettien teho saattaa heiketä samanaikaisesti tetrasykliinin kanssa käytettäessä.

Trikozol:

Metronidatsoli estää varfariinin metaboliaa ja varfariinin vaikutus voi tehostua yhteiskäytössä. Metronidatsoli voi aiheuttaa etanolin (alkoholin) kanssa antabusreaktion estäessään aldehydidehydrogenaasia. Metronidatsolia ja disulfiraamia ei pidä käyttää samanaikaisesti, sillä niiden yhteiskäytöstä on raportoitu aiheutuneen psykooseja ja sekavuustiloja. Metronidatsoli estää fenytoiinin maksametaboliaa ja yhteiskäytössä seerumin fenytoiinipitoisuutta on seurattava sekä tarvittaessa muutettava annostusta. Metronidatsoli heikentää litiumin munuaispuhdistumaa, joten seerumin litiumipitoisuutta ja potilaan munuaisfunktiota on yhteiskäytössä seurattava ja tarvittaessa muutettava litiumin annostusta. Metronidatsoli voi nostaa busulfaanin pitoisuutta merkitsevästi, mikä voi aiheuttaa vakavaa toksisuutta. Takrolimuusin pitoisuus voi nousta yhteiskäytössä metronidatsolin kanssa. On myös viitteitä metronidatsolin hidastavasta vaikutuksesta karbamatsapiinin, kinidiinin ja siklosporiinin metaboliaan tai eliminaatioon.

Metronidatsolin ja atsatiopriinin tai fluorourasiilin yhteiskäytössä neutropenian vaara voi lisääntyä. Astemitsoli ja terfenadiini voivat metronidatsolin kanssa käytettyinä altistaa potilasta rytmihäiriöille. Metronidatsolin ja amiodaronin yhteiskäyttö voi lisätä kardiotoxisuuden (QT-ajan piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia, asystole) riskiä.

Fenobarbitaalin, systeemisen prednisolonin, antipyriinin ja rifampisiinin on todettu nopeuttavan metronidatsolin metaboliaa ja heikentävän sen tehoa.

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

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

4.6 Raskaus ja imetys

Helipak T-yhdistelmäpakkauksen sisältämää lääkekuuria ei pidä käyttää raskauden tai imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Helipak T-yhdistelmäpakkauksen sisältämillä lääkeaineilla ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Zolt:

Zoltin haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja ohimeneviä. Tavallisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, huimaus, väsymys ja huonovointisuus.

Oricyclin:

Varsinkin tyhjään mahaan otettuna tetrasykliini saattaa ärsyttää ruoansulatuskanavaa aiheuttaen mm. ylävatsakipua, pahoinvointia ja oksentelua. Tyypillinen oire on myös ripuli, joka on seuraus lääkkeen epätäydellisestä imeytymisestä.

Trikozol:

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.

		Zolt	Oricyclin	Trikozol
Infektiot	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$) ja yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)		hiivainfektio	mukokutaaniset hiivainfektiot
	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)		superinfektiot, vaginiitti, riski resistenttien mikro-organismien ja tetrasykliiniresistenttien suolistobakteerien liialliselle kasvulle	
Veri ja imukudos	Melko harvinaiset ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)			leukopenia
	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat	trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia, mustelmat, purppura, petekiat	hemolyyttinen anemia, trombosytopenia, neutropenia, eosinofilia	agranulosytoosi, neutropenia, trombosytopenia

Immuuni-järjestelmä	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat	anafylaksia	yliherkkyysoireet, kuten anafylaksia, allergiset reaktiot	anafylaktinen sokki
Psyykkiset häiriöt	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat	depressio		mielialamuutokset, hallusinaatiot, unettomuus
Hermosto	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$) ja yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	päänsärky, huimaus		
	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat	parestesiat	ohimenevä aivopaineen nousu, joka ilmenee päänsärkynä ja voidaan todeta papilla-ödeemana, huimaus	päänsärky, huimaus, kouristukset, ataksia, perifeerinen neuropatia, parestesiat, enkefalopatia ¹⁾ , serebellaarinen syndrooma ¹⁾
Silmät	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat	näköhäiriöt	näköhäiriöt, myasteeninen syndrooma	lievät ohimenevät muutokset näöntarkkuudessa
Kuulo ja tasapainoelin	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat		tinnitus	lievät ohimenevät muutokset kuulossa
Sydän	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat		perikardiitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)	hengityksen vinkuminen		
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$) ja yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat	ylävatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ²⁾ , ripuli ³⁾ , hammaskiilteen hypoplasia ja hampaiden värjäytyminen lapsilla	ripuli, pahoinvointi, ylämahakipu, metallin maku suussa, suun kuivumisen tunne

	Melko harvinaiset ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)		ruokatorven vauriot, kuten ulseraatio ja striktuura	
	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat	kurkun tai suun kuivuminen ja aristus	pseudomem- branoottinen koliitti, suoliston normaaliflooran muutokset, glossiitti, pankreatiitti, stomatiitti, enterokoliitti, dysfagia	pseudomem- branoottinen koliitti, pankreatiitti
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	muutokset maksan toiminta- kokeissa		
	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat	keltaisuus, hepatiitti	maksatoksisuus, kun munuaisfunktio on huonontunut	suurentuneet maksasyntymis- arvot, kolestaattinen hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$) ja yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	ihottuma, urtikaria, kutina		
	Melko harvinaiset ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)		allergiset ihoreaktiot, urtikaria, angioneuroot- tinen ödeema, valoyliherkkyys	
	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat	angioödeema	anafylaktinen purppura, SLE:n paheneminen	makulopapul- laarinen ihottuma, kutina, lääkeainehot- tuma, urtikaria, angioedema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat	artalgia, myalgia		
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat	interstittiaalinen nefriitti	veren ureatypen nousu, munuaisvauriot varsinkin jos potilaalla on jo munuaisvika	dysuria, virtsan värjäytyminen tummaksi
Sukupuoli- elimet ja rinnat	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat			gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$) ja yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	huonovointisuus		
	Melko harvinaiset ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	väsytys		
	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat	perifeerinen ödeema		väsytys

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⁾ Varsinkin tyhjään mahaan otettuna tetrasykliini saattaa ärsyttää ruoansulatuskanavaa.

³⁾ Maitohappobakteerivalmisteen samanaikainen käyttö ei oleellisesti vähennä haittavaikutuksia.

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

4.9 Yliannostus

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

Zolt:

Lansopratsolin yliannostuksen vaikutuksia ihmiseen ei tunneta, joten hoito-ohjeita ei voida antaa. Lansopratsolia on tutkimuksissa annettu jopa 120 mg vuorokaudessa ilman kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia.

Oricyclin:

Akuutti toksisuus on vähäinen. Tetrasykliinin yliannostus aiheuttaa lähinnä tavallisten haittavaikutusten voimistumista. Lääkehiili ja antsidit vähentävät imeytymistä. Spesifistä antidoottia ei ole. Tetrasykliinit ovat dialysoitavissa.

Trikozol:

Metronidatsolin terapeuttinen leveys on suuri. 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 T-yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erilliset dokumentaatiot.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: *Helicobacter pylori*n häätöön tarkoitetut yhdistelmäpakkaukset, ATC-koodi: A02BD02.

Zolt:

Lansopratsoli on gastrisen protonipumpun estäjä. Se estää mahahapon sekä basaalia että stimuloitua eritystä vaikuttamalla mahalaukun parietaalisoluissa H⁺/K⁺ATP-aasientsyymin toimintaan. Esto on

annoksesta riippuvainen ja palautuva. 30 mg:n oraalinen kerta-annos estää pentagastriinin stimuloimaa mahahapon eritystä n. 80 %. Vaikutus mahahapon basaalieritykseen on vastaava. Lansopratsolilla ei ole mahahapon erityksen estämisen lisäksi muita kliinisesti merkitseviä farmakodynaamisia vaikutuksia. Lansopratsoli neutraloi mahan hapanta miljöötä ja tehostaa näin antimikrobien tehoa *Helicobacter pylori* hoidossa. Suositellaan, että lansopratsolia annetaan kahdesti vuorokaudessa, jotta mahan pH on yli 5 mahdollisimman usein vuorokauden aikana.

Oricyclin:

Tetrasykliini on laajakirjainen bakteriostaattinen antibiootti. Se estää bakteerien proteiinisynteesiä eli bakteerien kasvua ja lisääntymistä. Tetrasykliini tehoaa useimpiin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin, mukaan lukien *Helicobacter pylori*, anaerobeihin, spirokeetta-, mykoplasma-, riketsia- ja klamydialajeihin.

Trikozol:

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Zolt:

Lansopratsoli inaktivoituu nopeasti mahahapon vaikutuksesta, mistä johtuen Zolt annetaan enteropäällysteisinä rakeina gelatiinikapseleissa. Imeytyminen ohutsuolessa tapahtuu nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1,5-2 tunnissa. Biologinen hyötyosuus on sekä 30 mg kerta-annoksen että päivittäisen toistuvan annon jälkeen 80-90 %. Ruoka hidastaa lansopratsolin imeytymistä ja pienentää hyötyosuutta (AUC) n. 25 %. Antasidit ja sukralfaatti saattavat huonontaa lansopratsolin hyötyosuutta. Lansopratsoli sitoutuu n. 95 %:sti plasman proteiineihin, mutta tällä ei ole ositettu olevan merkitsevää vaikutusta muihin proteiineihin sitoutuviin lääkkeisiin. Lansopratsolin eliminaation puoliintumisaika on 1-2 tuntia. Puoliintumisaika on pitempi ikääntyneiden ja kirroottisten potilaiden elimistössä. Kirroottisten potilaiden elimistössä myös AUC suurenee, mutta hyötyosuus ei muutu munuaisten vajaatoiminnassa. Lansopratsoli estää kerta-annoksena mahahapon eritystä yli 24 tuntia. Koska lansopratsoli aktivoituu parietaalisoluissa, sen pitoisuus plasmassa ei ole suhteessa mahahapon erityksen estymiseen. Lansopratsoli metaboloituu pääasiassa maksassa. Maksametabolian pääasiallinen entsyymi on sytokromi P450 CYP2C19. Lansopratsolilla on useita metaboliitteja, joista syklinen sulfenamidi- ja disulfidi-metaboliitti ovat aktiivisia.

Oricyclin:

Suun kautta otetusta tetrasykliiniannoksesta imeytyy 75-80 %. 36-50 % sitoutuu plasman proteiineihin. Huippupitoisuus, joka on 3-4,3 µg/ml 500 mg:n annoksen jälkeen, saavutetaan 2-4 tunnissa ja puoliintumisaika on 6-12 tuntia. Rauta vähentää tetrasykliinin imeytymistä 81 %, maito 65 % ja ruoka 46 %. Tetrasykliini kulkeutuu hyvin kudoksiin. Tetrasykliin konsentroituu maksaan, josta se erittyy sappinesteen mukana suoleen ja imeytyy osittain uudelleen verenkiertoon (enterohepaattinen kierto). Tetrasykliinin metabolia on vähäistä. Tetrasykliini erittyy muuttumattomana pääosin (50-60 %) glomerulusfiltraation kautta virtsaan. 5-10 % annoksesta erittyy sappeen, jossa tetrasykliinipitoisuus on jopa 10-30 kertaa suurempi kuin seerumissa. Enterohepaattinen kierto pidentää vaikutusaikaa.

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. Ruoka hidastaa jonkin verran metronidatsolin imeytymistä ja pienentää huippupitoisuutta, mutta imeytyneen metronidatsolin kokonaismäärä ei muutu. Metronidatsolin sitoutumisaste seerumin valkuaisaineisiin on matala, noin 11 %, ja sen puoliintumisaika seerumissa on 6-10 tuntia, hydroksimetaboliitin jonkin verran pitempi. 30-60 % suun kautta annetusta metronidatsoliannoksesta metaboloituu maksassa. Metronidatsoli jakautuu nopeasti ja hyvin eri

kudoksiin. Metronidatsoli hajoaa maksassa oksidatiivisesti (hydroksi- ja happometaboliitit) ja glukuronidoitumalla. Hydroksimetaboliitti on aktiivinen puoliintumisajan ollessa 9-19 tuntia. Metronidatsoli läpäisee istukan ja erittyy mm. rintamaitoon. Metronidatsoli erittyy pääasiassa virtsaan, sekä muuttumattomana että metaboliitteina.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Zolt:

Rotilla tehdyissä karsinogeneesitutkimuksissa on havaittu mahalaukun karsinoidituumoreita. Nämä muutokset on yhdistetty suolahapon estosta johtuviin kohonneisiin gastriiniarvoihin, eikä suoraan lääkeaineen vaikutukseen. Rotilla tehdyissä pitkään jatkuneissa toksikologisissa tutkimuksissa on todettu spontaanin retinaatrofian esiintymistiheyden suurentuneen. Apinoilla, koirilla ja hiirillä tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa vastaavaa ei ole todettu. Karsinogeneesitutkimusten tulokset osoittavat, että lansopratsolihoito liittyy Leydigin solujen hyperplasiaan ja hyvänlaatuisiin Leydigin solujen kasvaimiin rotalla. Intestinaalista metaplasiaa on havaittu rotilla suoritetuissa eläinkokeissa. Näiden löydösten kliininen relevanssi on epäselvä.

Oricyclin:

Viimeaikaisissa eläinkokeissa ei ole tullut merkittävää uutta tutkimustietoa tetrasykliinistä. Tetrasykliinin teratogeenisuudesta tai sikiötoksisuudesta eläimillä ei ole näyttöä. Rotille ja hiirille annettuna suun kautta sen LD50 on 2000 mg/kg.

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. Metronidatsolin karsinogeenisuus on tutkittu hiirillä ja rotilla. Se lisäsi merkittävästi keuhkosityöpää hiirillä ja aivolisäke-, kives- ja rintasyöpää rotilla. Suuret annokset aiheuttivat apinoille mikroskooppisia maksamuutoksia ja koirille keskushermostohaittavaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Zolt:

Kapselin sisältö:

sokeripallot (sisältävät sakkaroosia ja maissitärkkelystä)

natriumlauryylisulfaatti

N-metyyliglukamiini

mannitoli (E421)

hypromelloosi

makrogolit

talkki

polysorbaatti 80

titaanidioksidi (E171)

metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30-prosenttinen dispersio

Kapselikuori:

liivate

titaanidioksidi (E171)

Oricyclin:

Tablettiydin:

selluloosa, mikrokiteinen

povidoni
polysorbaatti 80
piidioksidi, kolloidinen, vedetön
magnesiumstearaatti
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kalvopäällyste:

selluloosa-asetaatti-ftalaatti
makrogolit
steariinihappo
risiiniöljy, neitsytöljy
sorbitaanioleaatit

Trikozol:

maissitärkkelys
laktoosimonohydraatti
sorbitoli
liivate
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi C)
selluloosa, mikrokiteinen
magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Helipak T-yhdistelmäpakkauksessa on kolme valmistetta, joihin on merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä: Zolt 30 mg enterokapseli 3 vuotta, Oricyclin 500 mg tabletti 3 vuotta ja Trikozol 400 mg tabletti 5 vuotta.

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna, koska valmiste on herkkä kosteudelle ja valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pahvinen yhdistelmäpakkaus, jossa:

Zolt: 14 enterokapselia, Al/Al-läpipainopakkaus

Oricyclin: 30 tablettia, ruskea lasitölkki (tyyppi III) ja alumiinikierrekorkki

Trikozol: 10 ja 14 tablettia, HDPE-tölkki ja HDPE-korkki

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12702

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.10.1997 / 13.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.2010