

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Helipak K-yhdistelmäpakkaus:
Zolt 30 mg enterokapseli, kova
Zeclar 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Amorion 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet:
Yksi Zolt 30 mg enterokapseli sisältää sakkaroosia 219 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Zolt 30 mg, enterokapseli, kova:

Läpikuultamaton, valkoinen enterokapseli, jonka sisällä enteropäällysteisiä pellettejä.

Zeclar 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella Abbottin tunnus, koko n. 18,7 x 8,7 x 8 mm.

Amorion 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Valkoinen tai kermanvärinen, pitkänomainen, kaksoiskupera, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti, koko noin 7 x 18 mm. Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Helikobakteeri-infektion hoito pohjukaissuoli- ja mahahaavapotilailla,
- joilla on tiedossa oleva tai epäilty metronidatsoli-resistentti *H. pylori* -kanta, tai
- joiden primaarihoito protonipumpun estäjä + amoksisilliini + metronidatsoli -kombinaatiolla tai kolmoishoidolla vismuttisubstraatti + tetrasykliini + metronidatsoli on epäonnistunut

4.2 Annostus ja antotapa

Yhdistelmäpakkauksessa olevat lääkkeet annetaan seitsemän päivän hoitokuurina seuraavasti:

Aikuiset:

Zolt:

Yksi enterokapseli 2 kertaa vuorokaudessa. Enterokapselit nieltävä kokonaisuutena riittävän nestemäärän kanssa. Kapselit voidaan tyhjentää, mutta sisältöä ei saa pureskella eikä jauhaa.

Zeclar:

Yksi tabletti 2 kertaa vuorokaudessa.

Amorion:

Kaksi tablettia 2 kertaa vuorokaudessa.

lääkkäät potilaat:

Zolt:

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

Zeclar ja Amorion:

Klaritromysiinin ja amoksisilliinin annostus on sama kuin aikuisilla.

Lapset:

Ei suositella lapsille.

Heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta:

Zolt:

Munuaisten vajaatoiminta: Maksimi suositeltu lansopratsolin vuorokausiannos on 30 mg. Annostus tällöin Zolt 15 mg kapseleja 2 kertaa vuorokaudessa.

Maksan vajaatoiminta: Tavanomaisen 30 mg:n annoksen sijasta hoito voidaan yksilöllisesti toteuttaa 15-30 mg:n annoksin. Annostus tällöin Zolt 15 mg kapseleja 1-2 kertaa vuorokaudessa.

Zeclar:

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

Annostusta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoiminnassa munuaisten toimiessa normaalisti.

Amorion:

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

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

Annostusta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoiminnassa munuaisten toimiessa normaalisti.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys lansopratsolille, makrolidiantibiooteille, amoksisilliinille tai jollekin muulle Helipak K-yhdistelmäpakkauksen valmisteeseen sisältämälle aineosalle.
- Mononucleosis infectiosa.
- Penisilliiniallergia.
- Samanaikainen ergotalkaloidien, kuten ergotamiinin tai dihydroergotamiinin käyttö.
- Samanaikainen terfenadiinin, sisapridin, pimotsidin tai astemitsolin käyttö.
- Hypokalemia (QT-ajan pidentyminen).
- Ks. lisäksi Helipak K-yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erilliset dokumentaatiot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Zolt:

Lansopratsolin annossa on noudatettava varovaisuutta munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Zeclar:

Klaritromysiini erittyy pääasiassa maksan kautta. Erityistä varovaisuutta on noudatettava maksan vajaatoiminnassa sekä kohtalaisessa tai vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2).

Ristiresistenssin mahdollisuus klaritromysiinin, muiden makrolidivalmisteiden, linkomysiinin ja klindamysiinin välillä on huomioitava. Valmisteiden markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kolkisiinimyrkytyksiä etenkin iäkkäillä potilailla ja/tai potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, kun klaritromysiiniä ja kolkisiinia on käytetty samanaikaisesti. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Pseudomembranoottista koliittia on raportoitu liittyneen lähes kaikkien antibioottien käyttöön, ja sen vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Antibioottien käyttö voi vaikuttaa paksusuolen normaaliflooraan ja johtaa *Clostridium difficile*-mikrobin liikakasvuun. Jos pitkittyvää ripulia ilmenee, pseudomembranoottisen koliitin tai *C. difficile*n aiheuttaman ripulin mahdollisuus on otettava huomioon. Antibioottien pitkäaikainen käyttö voi suurentaa ei-herkkien bakteerien ja sienten määrää potilaan elimistössä. Jos potilaalle kehittyy superinfektio, hänelle on tarjottava asianmukaista hoitoa.

Myasthenia gravista sairastavilla potilailla on raportoitu oireiden pahenemista, kun he ovat saaneet klaritromysiiniä.

Amorion:

Kefalosporiineille yliherkät potilaat voivat saada reaktioita myös amoksisilliinista. Mikäli amoksisilliinihoidon yhteydessä ilmenee allergiaoireita, on amoksisilliinin käyttö lopetettava viipymättä. Imukudostauteja, esimerkiksi lymfoomaa tai lymfaattista leukemiaa, sairastavien on syytä suhtautua kriittisesti amoksisilliinin käyttöön suurentuneen ihottumariskin vuoksi.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Zolt:

Lansopratsoli metaboloituu sytokromi P-450:een liittyvän lääkeaineita metaboloivan entsyymisysteemin kautta, joten interaktiot saman entsyymisysteemin kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa ovat mahdollisia. Fenytoiinia saavilla potilailla saatetaan fenytoiiniannosta joutua pienentämään samanaikaisen lansopratsolihoitoa aikana. Lansopratsolilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta teofylliinin tai varfariinin plasmapitoisuuksiin. Lansopratsolilla ei ole todettu interaktioita ei-steroidisten anti-inflamatoristen aineiden tai diatsepaamin kanssa. Antasidit ja sukralfaatti saattavat huonontaa lansopratsolin hyötyosuutta eikä niitä sen vuoksi tulisi ottaa tunnin sisällä Zolt annoksesta.

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.

Zeclar:

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

Klaritromysiinin on ilmoitettu suurentavan sisapridin, pimotsidin, astemitsolin ja terfenadiinin pitoisuuksia plasmassa. Pitoisuuksien suureneminen lisää kammioarytmioiden riskiä. Klaritromysiinin käyttöön yhdessä ergotamiinin tai dihydroergotamiinin kanssa on liittynyt akuuttia ergotismia, vasospasmeja ja kudosten iskemiaa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus klaritromysiiniin

Seuraavien lääkkeiden tiedetään tai epäillään vaikuttavan klaritromysiinin pitoisuuksiin veressä:

Flukonatsoli, ritonaviiri, efavirensi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini

Klaritromysiiniannostuksen muuttaminen tai vaihtoehtoisten hoitomuotojen harkitseminen voi olla tarpeen. Ritonaviiriä samanaikaisesti käytettäessä on tarkistettava klaritromysiinin annostus (ks. Zeclar 4.2).

Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Seuraavien lääkeaineiden tai lääkeaineryhmien tiedetään tai epäillään metaboloituvan saman CYP3A-isoentsyymillä kuin klaritromysiinin: alpratsolaami, astemitsoli, karbamatsepiini, silostatsoli, sisapridi, syklosporiini, disopyramidi, torajyväalkaloidit, lovastatiini, metyyliyprednisoloni, midatsolaami, omepratsoli, oraaliset antikoagulantit (esim. varfariini), pimotsidi, kinidiini, rifabutiini, sildenafili, simvastatiini, takrolimuusi, terfenadiini, triatsolaami ja vinblastiini.

Yksittäisissä tapauksissa oraalisten antikoagulanttien farmakologiset vaikutukset ja jopa toksiset vaikutukset voivat voimistua, jos oraalisia antikoagulantteja käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. INR-arvoja tai protrombiiniaikoja on seurattava tarkoin, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä klaritromysiiniä että oraalisia antikoagulantteja.

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksista, joissa on esiintynyt kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes), kun klaritromysiiniä on käytetty samanaikaisesti kinidiinin tai disopyramidin kanssa. Näiden lääkkeiden pitoisuutta seerumissa on seurattava klaritromysiinihoidon aikana.

Klaritromysiinin ja HMG-CoA inhibiittorien, kuten lovastatiinin ja simvastatiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on harvoin raportoitu rabdomyolyysejä.

Muita sytokromi P-450 -entsyymijärjestelmän muiden isoentsyymien välityksellä yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä ovat fenytoiini, teofylliini ja valproaatti. Klaritromysiini voi muiden makrolidien tapaan aiheuttaa sytokromi P450-entsyymien metaboloimien lääkaineiden pitoisuuden nousua samanaikaisesti käytettynä (ks. 4.3).

Muut yhteisvaikutukset

Kolkisiin pitoisuus saattaa nousta yhteiskäytössä klaritromysiinin kanssa. Potilaita on seurattava kolkisiinimyrkytyksen kliinisten oireiden varalta (ks. 4.4).

Digoksiinin vaikutukset saattavat voimistua klaritromysiiniä samanaikaisesti annettaessa. Yhteiskäytössä seerumin digoksiinipitoisuutta on seurattava huolellisesti.

Klaritromysiinin arvellaan vaikuttavan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin imeytymiseen, joten lääkkeet tulee ottaa 4 tunnin verran erillään toisistaan.

Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Yhteiskäytössä atsanaviirin kanssa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla klaritromysiiniannosta on pienennettävä. Sakinaviiri ja itrakonatsoli ovat klaritromysiinin ohella sekä CYP3A:n substraatteja että sen estäjiä, joten kaikki lääkkeet vaikuttavat toisiinsa.

Amorion:

Probenisidi hidastaa amoksisilliinin erittymistä munuaisissa. Useat antibiootit saattavat estää sapen kautta erittyneen steroidihormonikonjugaatin hydrolyysiä ja näin estää konjugoitumattoman hormonin uudelleenimeytymistä. Tällä mekanismilla antibiootit voivat vähentää mm. ehkäisytablettien tehoa. Amoksisilliini voi vähentää metotreksaatin erittymistä. Mahdollisen suolistoflooran muuttumisen seurauksena amoksisilliini voi vähentää K-vitamiinin saantia ja tehostaa varfariinin vaikutusta. Tetrasykliinit, makrolidit ja rifampisiini voivat heikentää penisilliinien bakterisidista tehoa. Allopurinolin samanaikaisen käytön on todettu lisäävän ihoreaktioiden esiintymistä ja lansopratsolin yhteiskäytön on raportoitu aiheuttaneen glossiittia.

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

4.6 Raskaus ja imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Helipak K-yhdistelmäpakkauksen sisältämällä lääkeaineilla ei yleensä ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. On kuitenkin otettava huomioon huimauksen mahdollisuus.

4.8 Haittavaikutukset

Zolt:

Zolt on yleensä hyvin siedetty ja haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja ohimeneviä.

Tavallisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat päänsärky, huimaus, väsymys ja huonovointisuus.

Zeclar:

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli sekä päänsärky. Myös makuaistin muutoksia ja maksa-arvojen nousua voi esiintyä.

Amorion:

Amoksisilliini aiheuttaa noin 5 %:lla potilaista yleensä lievää ripulia, johon voi liittyä pahoinvointia ja vatsakipuja. Amoksisilliini aiheuttaa allergisia reaktioita usealla mekanismilla. Tavallisimpia oireita ovat kutina, nokkosrokko ja angioödeema.

		Zolt	Zeclar	Amorion
Infektiot	Hyvin yleiset (>1/10) ja yleiset (>1/100, <1/10)			suun ja sukuelinten hiivatulehdukset
	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)		suun hiivatulehdus	pseudomembraanoittinen koliitti, suolistokandidoosi, superinfektiot (pitkäaikaisessa ja toistuvassa käytössä)
Veri ja imukudos	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia, mustelmat, purppura, petekiat	leukopenia, trombosytopenia	trombosytoosi, agranulosytoosi, trombosytopenia, leukopenia, granulositytopenia, pansytopenia, anemia, myelosupressio, vuoto- ja protrombiiniajan pidentyminen
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	anafylaksia	anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys	seerumitauti, anafylaktinen shokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)		hypoglykemia	

Psykkiset häiriöt	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	depressio	psykoottisuus, aistiharhat, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, sekavuus, depersonalisaatio, masennus, ahdistuneisuus, unettomuus, poikkeavat unet	hyperaktiivisuus, ahdistus, unettomuus, henkinen sekavuus
Hermosto	Hyvin yleiset (>1/10) ja yleiset (>1/100, <1/10)	päänsärky, huimaus	päänsärky, makuhäiriöt	
	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	parestesiat	kouristukset, huimaus, ageusia, anosmia, dysgeusia, parosmia	kouristukset
Silmät	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	näköhäiriöt		
Kuulo ja tasapainoelin	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)		kuuroutuminen, kierto huimaus, tinnitus	
Sydän	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)		QT-ajan pidentyminen EKG:ssa, kääntyvien kärkien takykardia, kammiotakykardia	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000)	hengityksen vinkuminen		
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset (>1/10) ja yleiset (>1/100, <1/10)	ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat	ripuli, pahoinvointi, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, oksentelu	ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ilmavaivat

	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	kurkun tai suun kuivuminen ja aristus	akuutti haimatulehdus, kielitulehdus, suutulehdus, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset	
Maksa ja sappi	Hyvin yleiset(>1/10) ja yleiset (>1/100, <1/10)		Maksaentsyymi-arvojen suureneminen	
	Melko harvinaiset (>1/1,000, <1/100)	muutokset maksan toimintakokeissa		
	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	keltaisuus, hepatiitti	maksan vajaatoiminta, maksatulehdus, kolestaattinen hepatiitti, kolestaattinen ikterus, hepatosellulaarinen ikterus, maksan toimintahäiriöt	maksavaurio
Iho ja ihonalainen -kudos	Hyvin yleiset (>1/10) ja yleiset (>1/100, <1/10)	ihottuma, urtikaria, kutina		ihottuma ¹⁾ , kutina, urtikaria, angioödeema
	Melko harvinaiset (>1/1,000, <1/100)		nokkosihottuma, ihottuma	
	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	angioödeema	Stevens-Johnson oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	rakkulaisia tai hilseileviä iho-reaktioita (esim. erythema multiforme, Stevens-Johnson oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	artalgia, myalgia		
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	interstitiaalinen nefriitti	veren kreatiinipitoisuuden suureneminen, interstitiaalinen nefriitti	munuaisvaurio

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset (>1/10) ja yleiset (>1/100, <1/10)	huonovointisuus		
	Melko harvinaiset (>1/1,000, <1/100)	väsymys		
	Harvinaiset (>1/10,000, <1/1,000) ja hyvin harvinaiset (<1/10,000), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	perifeerinen ödeema		

1) Amoksisilliini aiheuttaa n. 10 %:lle potilaista makulopapulaarista ihottumaa, jonka riski on tavallista suurempi rauhaskuumeen ja muiden imukudostautien yhteydessä.

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

4.9 Yliannostus

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

Zolt:

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

Zeclar:

Suuret oraaliset klaritromysiiniannokset aiheuttavat todennäköisesti ruoansulatuskanavan oireita. Yliannostukseen liittyviä allergisia reaktioita hoidetaan poistamalla imeytymätön lääkeaine nopeasti elimistöstä lääkehiiltä antamalla ja aloittamalla tukihoitotoimenpiteet. Spesifistä antidoottia ei ole. Hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi klaritromysiinin pitoisuuteen seerumissa.

Amorion:

Akuutti toksisuus on vähäinen. Yliannostuksen tavallisimmat oireet ovat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Massiivinen yliannostus voi johtaa virtsakivien muodostumiseen, lapsella on kuvattu munuaisvaurio. Akuutit reaktiot johtuvat lähinnä yliherkkyydestä, ja ne on hoidettava yleisesti hyväksytyjen yliherkkyysoireiden hoitotoimenpiteiden ja lääkityksen avulla. Lääkehiili vähentää imeytymistä. Spesifistä antidoottia ei ole. Amoksisilliini on dialysoitavissa.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Zolt:

Lansopratsoli on gastrisen protonipumpun estäjä. Se estää mahahapon sekä basaalia että stimuloitua eritystä vaikuttamalla mahalaukun parietaalisoluissa H⁺/K⁺ATP-aasientsyymien toimintaan. Esto on annoksesta riippuvainen ja palautuva. 30 mg:n oraalinen kerta-annos estää pentagastriniin stimuloimaa mahahapon eritystä n. 80 %. Vaikutus mahahapon basaalieritykseen on vastaava. Lansopratsolilla ei ole mahahapon erityksen estämisen lisäksi muita kliinisesti merkittäviä farmakodynaamisia vaikutuksia. Lansopratsoli neutraloi mahan hapanta miljöötä ja tehostaa näin antimikrobien tehoa *Helicobacter pylori* hoidossa. Lansopratsolia suositellaan annosteltavan kahdesti vuorokaudessa, jotta mahan pH on yli 5 mahdollisimman usein vuorokauden aikana.

Zeclar:

Klaritromysiini on puolisynteettinen A-erytromysiini johdos. Se sitoutuu bakteerien ribosomeihin ja estää bakteerien proteiinisynteesin. Klaritromysiini tehoaa useisiin aerobisiin ja anaerobisiin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin, mukaan lukien *Helicobacter pylori*.

Amorion:

Amoksisilliini on bakterisidisesti vaikuttava laajakirjosiin penisilliineihin kuuluva antibiootti, joka tehoaa mm. *Helicobacter pylori*in.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Zolt:

Lansopratsoli inaktivoituu nopeasti mahahapon vaikutuksesta, mistä johtuen Zolt annostellaan enteropäälysteisinä rakeina gelatiinikapseleissa. Imeytyminen ohutsuolessa tapahtuu nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1,5- 2 tunnissa. Biologinen hyötyosuus on sekä 30 mg:n kerta-annoksen että päivittäisen toistuvan annostelun jälkeen 80-90 %. Ruoka hidastaa lansopratsolin imeytymistä ja alentaa hyötyosuutta (AUC) n. 25 %. Antasidit ja sukralfaatti saattavat huonontaa lansopratsolin hyötyosuutta. Lansopratsoli sitoutuu n. 95 %:sti plasman proteiineihin, mutta tällä ei ole osoitettu olevan merkittävää vaikutusta muihin proteiineihin sitoutuviin lääkkeisiin. Lansopratsolin eliminaation puoliintumisaika on 1- 2 tuntia. Puoliintumisaika pitenee ikääntyneillä ja kirroottisilla potilailla. Kirroottisilla potilailla myös AUC-pinta-ala lisääntyy. Hyötyosuus ei muutu munuaisten vajaatoiminnassa. Lansopratsoli vaikuttaa kerta-annoksena mahahapon eritystä estävästi yli 24 tuntia. Koska lansopratsoli aktivoituu parietaalisoluissa, sen plasmapitoisuus 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.

Zeclar:

Klaritromysiinin ensikierron metabolia on voimakasta. Sen biologinen hyötyosuus on noin 55 % eikä samanaikainen ruoan nauttiminen vaikuta hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnissa. Eliminaatiokinetiikka on annoksesta riippuvaista (ei-lineaarista). Annostuksella 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa puoliintumisaika on 2-4 tuntia ja huippupitoisuus plasmassa 1-2 mg/l. Suuremmilla annoksilla (1000 mg/vrk) vastaavat arvot ovat noin 5 tuntia ja 2-2,5 mg/l. Plasman proteiineihin sitoutumisaste on 70 %. Klaritromysiini on erittäin lipofiilistä ja sen jakautumistilavuus on 200-400 l. Klaritromysiini penetroiduu hyvin nielurisakudokseen ja välikorvaeritteeseen, joissa on osoitettu kaksinkertaisia pitoisuuksia plasmassa verrattuna.

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

Amorion:

Suun kautta otetusta amoksisilliinista imeytyy n. 90 %, ruoka ei vaikuta imeytymiseen.

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1-2 tunnissa. Amoksisilliinista sitoutuu plasman valkuaisiin 15-25 %, ja sen jakautumistilavuus on 0,2-0,3 l/kg. Amoksisilliini ei läpäise tervettä veri-aivoestettä. Amoksisilliinilla on jonkin verran enterohepaattista kiertoa, sen pitoisuus sapessa on noin kymmenen kertaa suurempi kuin seerumissa. Amoksisilliini läpäisee istukan ja se erittyy vähäisessä määrin äidinmaitoon.

Amoksisilliini eliminoituu lähinnä munuaisten kautta, 60-80 % erittyy sellaisenaan ja 10-20 % inaktiivina aineenvaihduntatuotteina virtsaan. Amoksisilliinin puhdistuma on n. 2,5 ml/min/kg. Amoksisilliinin puoliintumisaika seerumissa on 1-2 tuntia, lääke on todettavissa seerumista vielä 8 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Puoliintumisaika pitenee munuaisten vajaatoiminnassa 7-20 tuntiin.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Zolt:

Rotilla tehdyissä karsinogeesitutkimuksissa 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 retina-atrofian esiintymistiheyden kohonneen. Apinoilla, koirilla ja hiirillä tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa vastaavaa ei ole todettu. Karsinogeesitutkimusten 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.

Zeclar:

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

Amorion:

Amoksisilliinin useilla eläinlajeilla testattu akuutti ja krooninen toksisuus on hyvin alhainen (LD50 p.o. >5000- >20000 mg/kg). Amoksisilliinillä ei ole todettu karsinogeenisuuteen tai mutageenisuuteen viittaavia vaikutuksia pitkäaikaistoksisuuskokeissa. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole myöskään todettu.

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-prosettinen dispersio
puhdistettu vesi
Kapselikuori:
liivate
titaanidioksidi (E171)
vesi

Zeclar:

Tablettiydin:

kroskarmelloosinatrium
selluloosa, mikrokiteinen
piidioksidi, kolloidinen, vedetön
povidoni
steariinihapo
magnesiumstearaatti
talkki

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
hydroksiopropyyliselluloosa
propyleeniglykoli
sorbitaaniolaatti
titaanidioksidi (E171)
kinoliinikeltainen (E104)
sorbiinihapo
vaniliini.

Amorion:

Tablettiydin:

selluloosa, mikrokiteinen
natriumtärkkelysglykolaatti (Tyypä A)
magnesiumstearaatti
povidoni

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
titaanidioksidi (E171)
talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoäika

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

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

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä, (15-25 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa, koska valmiste on herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pahvinen yhdistelmäpakkaus, jossa:

Zolt: 14 enterokapselia, Al/Al-läpipainopakkaus

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

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13825

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.4.1999/19.3.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.2010