

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Helipak A-yhdistelmäpakkaus:
Zolt 30 mg enterokapseli, kova
Amorion 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Trikozol 400 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Amorion 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Valkoinen tai kermanvärinen, pitkänomainen, kaksoiskupera, jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti, koko noin 7 x 18 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.

Amorion:

Kaksi tablettia 2 kertaa vuorokaudessa.

Trikozol:

Yksi tabletti 3 kertaa vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat:

Zolt:

Maksimi suositeltu lansopratsolin vuorokausiannos on 30 mg. 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.

Lapset:

Ei suositella lapsille.

Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta:

Zolt:

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

Maksan vajaatoiminta: 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, amoksisilliinia otetaan 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa.

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

Annostusta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoiminnassa munuaisten toimiessa normaalisti.

Trikozol:

Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta: Jos kreatiniinipuhdistuma on 10-50 ml/min, metronidatsolia otetaan 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta: Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, metronidatsolia otetaan 400 mg kerran vuorokaudessa.

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

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

4.3. Vasta-aiheet

- Yliherkkyys lansopratsolille, amoksisilliinille, metronidatsolille tai jollekin muulle Helipak A-yhdistelmäpakkauksen valmisteeseen sisällyttämälle aineosalle
- Mononucleosis infectiosa
- Penisilliiniallergia
- Ks. lisäksi Helipak A-yhdistelmäpakkauksen sisältämien myyntiluvallisten valmisteiden erilliset dokumentaatiot.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Zolt:

Lansopratsolin annossa on noudatettava varovaisuutta munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa (ks. kohta 4.2). Zolt kapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiiin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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 pyrkiä mahdollisuuksien mukaan välttämään amoksisilliinin käyttöä suurentuneen ihottumariskin vuoksi.

Trikozol:

Alkoholin käytöstä on syytä pidättäytyä täysin hoidon aikana metronidatsolin aiheuttaman

antabusreaktorisikin vuoksi.

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

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 A-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 fenytoiiniansiannosta saatetaan joutua pienentämään samanaikaisen lansopratsolihoiton aikana. Lansopratsolilla ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta teofylliiniin 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.

Amorion:

Probenesidi 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.

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 kardiotoksisuuden (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 glukoosimäärytyksiä.

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

4.6. Raskaus ja imetys

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Helipak A-yhdistelmäpakkauksen sisältämällä lääkeaineilla ei ole haitallista 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.

Amorion:

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

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	Amorion	Trikozol
Infektiot	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$) ja yleiset ($\geq 1/100, < 1/10$)		suun ja sukuelinten hiivatulehdukset	mukokutaaniset hiivainfektiot
	Harvinaiset ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä)		suolistokandidoosi, superinfektiot (pitkäaikaisessa ja toistuvassa käytössä)	
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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä)	trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia, mustelmat, purppura, petekiat	trombosytoosi, trombosytopenia, leukopenia, agranulosytoosi, granulosytopenia, pansytopenia, anemia, myelosuppressio, vuoto- ja protrombiiniajan pidentyminen	agranulosytoosi, neuropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	anafylaksia	seerumitauti, anafylaktinen shokki	anafylaktinen sokki
Psyykkiset häiriöt	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä)	depressio	hyperaktiivisuus, ahdistus, unettomuus, henkinen sekavuus	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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä)	parestesiat	kouristukset	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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä)	näköhäiriöt		lievät ohimenevät muutokset näöntarkkuudessa
Kuulo ja tasapainoelin	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä)			lievät ohimenevät muutokset kuulossa

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	ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ilmavaivat	ripuli, pahoinvointi, ylämahakipu, metallin maku suussa, suun kuivumisen tunne
	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä)	kurkun tai suun kuivuminen ja aristus	pseudomembraanoinen koliitti	pseudomembraanoinen koliitti, pankreatiitti
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	muutokset maksan toimintakokeissa		
	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä)	keltaisuus, hepatiitti	maksavaurio	suurentuneet maksaentsyymi-arvot, kolestaattinen hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$) ja yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	ihottuma, urtikaria, kutina	ihottuma ²⁾	
	Melko harvinaiset ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)		kutina, urtikaria, angioödeema	
	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä)	angioödeema,	rakkulaisia tai hilseileviä ihoreaktioita (esim. erythema multiforme, Stevens-Johnson oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)	makulopapulaarinen ihottuma, kutina, lääkeaineihottuma, urtikaria, angioedema

Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat (koska saatavissa olevat tieto ei riitä)	artalgia, myalgia		
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä)	Intersititiaalinen nefriitti	munuaisvaurio	dysuria, virtsan värjäytyminen tummaksi
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä)			gynekomastia
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$) ja yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	huonovointisuus		
	Melko harvinaiset ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	väsymys		
	Harvinaiset ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä)	perifeerinen ödeema		väsymys

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

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

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

Amorion:

Akuutti toksisuus on vähäinen. 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 antidootia ei ole. Amoksisilliini on 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 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 gastrisen protonipumpun estäjä. Se estää mahahapon sekä basaalia että stimuloitua eritystä vaikuttamalla mahalaukun parietaalisoluissa H⁺/K⁺ATP-aasientsyymiin 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 pylorin* hoidossa. Suositellaan, että lansopratsolia annetaan kahdesti vuorokaudessa, jotta mahan pH on yli 5 mahdollisimman usein vuorokauden aikana.

Amorion:

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

Trikozol:

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

Ks. lisäksi Helipak A-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 osoitettu 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

pääasiainen entsyymi on sytokromi P450 CYP2C19. Lansopratsolilla on useita metaboliitteja, joista syklinen sulfenamidi- ja disulfidi-metaboliitti ovat aktiivisia.

Amorion:

Suun kautta otetusta amoksisilliinista imeytyy n. 90 %, ja 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.

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 puoliintumisaikana ollessa 9-19 tuntia. 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:

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 retinaatrofian esiintymistiheyden suurentuneen. 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.

Amorion:

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

Trikozol:

Metronidatsolin akuutti toksisuus ilmenee ainoastaan hyvin suurilla annoksilla käytettäessä. Rotilla tutkittu LD₅₀ on yli 5 g/kg. Metronidatsoli ja eräät sen metaboliiteista ovat osoittautuneet mutageenisiksi *in vitro* -bakteeritesteissä. 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-prosettinen dispersio

Kapselikuori:

liivate

titaanidioksidi (E171)

Amorion:

Tablettiydin:

selluloosa, mikrokiteinen

natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

magnesiumstearaatti

povidoni

Kalvopäällyste:

hypromelloosi

titaanidioksidi (E171)

talkki

Trikozol:

maissitärkkelys

laktoosimonohydraatti

sorbitoli (E420)

liivate

natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi C)

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 5 vuotta.

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

6.4. Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15-25 °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

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

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

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 Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12701

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.10.1997 / 13.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.10.2010