

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ULSEPAN 40 mg İ.V. Enjeksiyonluk Çözelti İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pantoprazol sodyum seskihidrat 45,11 mg (40 mg Pantoprazol'e eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz.

Beyaz ya da hemen hemen beyaz liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Gastroözofageal reflü hastalığı,
- Gastrik ve duodenal ülser,
- Akut kanamalı gastrik veya duodenal ülserli hastalarda, hemostazın kısa süreli idamesinde ve tekrar kanamanın önleminde,
- Zollinger Ellison Sendromu ve diğer patolojik hipersekresyonlu durumlarda kullanılmak üzere endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Bu ilaç bir sağlık profesyoneli tarafından ve uygun medikal kontrol altında uygulanmalıdır. İntravenöz kullanım oral yolla uygulama mümkün olmadığı durumda önerilir. İntravenöz kullanımda 7 güne kadar veriler mevcuttur. Bu nedenle, oral tedavinin uygulanabileceği durumda, ULSEPAN i.v. uygulaması kesilmeli ve onun yerine oral 40 mg pantoprazol başlanmalıdır.

Duodenal ülser, gastrik ülser, orta ve ileri derecede gastroözofageal reflü tedavisinde:

Önerilen intravenöz doz günde bir flakondur (40 mg pantoprazol).

Akut kanamalı gastrik veya duodenal ülserli hastalarda, hemostazın kısa süreli idamesinde ve tekrar kanamanın önleminde:

Akut kanamalı gastrik veya duodenal ülserli hastalarda 80mg, 2–15 dakikada bolus infüzyon şeklinde uygulanmalı ve ardından 3 gün (72 saat) boyunca 8mg/saat olacak şekilde devamlı intravenöz infüzyon uygulanmalıdır.

Zollinger Ellison Sendromu ve diğer patolojik hipersekresyonlu durumların uzun dönem tedavisinde:

Tedaviye 80 mg'lık günlük doz ile başlanmalıdır. Bundan sonra, dozaj gastrik asit sekresyonu ölçümleri esas alınarak gerektiği şekilde yükseltilebilir veya düşürülebilir. Günlük doz 80 mg'ın üzerinde olduğunda, doz bölünmeli ve günde 2 defa verilmelidir. Pantoprazol dozajının geçici olarak 160 mg'ın üzerine çıkarılması olasıdır, fakat yeterli asit kontrolü için gerekenden daha uzun süre uygulanmamalıdır.

Hızlı asit kontrolü gerektiğinde, hastaların çoğunda 1 saat içinde asit üretiminin hedeflenen düzeye (<10 mEq/saat) düşmesi için 2x80 mg i.v. başlangıç dozu yeterlidir.

Klinik açıdan doğrulanır doğrulanmaz oral tedaviye geçilmelidir.

Uygulama şekli:

ULSEPAN i.v. enjeksiyon şeklinde uygulanır.

İçinde enjeksiyonluk toz bulunan flakona, 10 ml serum fizyolojik ilave edilerek çözelti hazırlanır. Çözelti, doğrudan veya 100 ml sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) serum fizyolojik veya %5'lik (55 mg/ml) glukoz çözeltisi ile karıştırıldıktan sonra uygulanabilir.

ULSEPAN belirtilen çözücülerden başka maddelerle karıştırılmamalıdır.

Intravenöz enjeksiyon 2–15 dakikada yapılmalıdır.

Çözelti hazırlandıktan sonra, 12 saat içinde kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda günlük 20 mg pantoprazol dozu (40 mg pantoprazol flakonunun yarısı) aşılmamalıdır. Ayrıca ULSEPAN tedavisi sırasında karaciğer

enzimleri izlenmelidir. Karaciğer enzimlerinde yükselme görüldüğünde ULSEPAN tedavisi kesilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda tedavi ile ilgili yeterli klinik deneyim mevcut değildir. Bu nedenle, ULSEPAN i.v. enjeksiyonluk toz içeren flakon gerekli veri sağlanmadığı müddetçe 18 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

ULSEPAN, bileşimindeki etkin maddeye veya bileşiminde bulunan diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda pantoprazol ile tedavi sırasında, özellikle de uzun süreli kullanımda, karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmelidir. Karaciğer enzimlerinin yükselmesi durumunda ULSEPAN kullanımını kesilmelidir.

Alarm semptomlarının varlığı:

Herhangi bir alarm semptomunun varlığında (örn. beklenmeyen kilo kaybı, tekrarlayan kusmalar, disfaji, hematemez, anemi veya melena) ve gastrik ülser şüphesinde ya da varlığında, malinite olasılığı dışlanmalıdır. Çünkü pantoprazol, semptomları baskılayabilir ve tanının gecikmesine neden olabilir.

Uygun tedaviye rağmen semptomlar hala devam ediyorsa ileri tetkikler yapılmalıdır.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her flakonda 23 mg'dan (1 mmol) az sodyum ihtiva eder, bu durum kontrollü sodyum diyeti uygulayan hastalar için bir durum teşkil etmez.

Atazanavir ile birlikte kullanım:

Atazanavir ile proton pompası inhibitörlerinin birlikte uygulanması önerilmez. (bkz. Bölüm 4.5.) Eğer atazanavir ile bir proton pompası inhibitörünün kombinasyonu zorunlu ise, atazanavir dozunun 400 mg'a yükseltilmesi ve tedaviye 100 mg ritonavir eklenmesi ve hastanın klinik açıdan dikkatle izlenmesi (örn. viral yük) önerilir. Günlük 20 mg pantoprazol

dozu aşılmamalıdır.

Kemik kırığı:

Yayınlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporoza bağlı kırık riskinde bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çoklu günlük dozlar ve uzun süreli PPI tedavisi (bir yıl ya da daha fazla) şeklinde tanımlanan yüksek doz alan hastalarda kırık riski artmıştır. Hastalar, tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar.

Hipomagnezemi:

PPI'larla en az 3 ay süreyle tedavi edilen hastalarda ve çoğu olguda da bir yıl tedaviden sonra nadiren semptomatik ve asemptomatik hipomagnezemi bildirilmiştir. Ciddi advers olaylar tetani, aritmiler ve nöbetleri içermektedir. Çoğu hastada hipomagnezemi tedavisi magnezyum replasmanını ve PPI tedavisinin kesilmesini gerektirmektedir. Uzun süre tedavi alması beklenen ya da PPI'ları digoksin gibi ilaçlar ya da hipomagnezemiye neden olabilecek ilaçlarla (örn. diüretikler) birlikte alan hastalar için, sağlık mesleği mensupları PPI tedavisine başlamadan önce ve daha sonra periyodik olarak magnezyum düzeylerini takip edebilirler.

Nöroendokrin tümörler için yapılan incelemelerle etkileşimler:

Gastrik asit düzeyindeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum kromogranin A (CgA) düzeyleri artmaktadır. Artmış CgA düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Uygulayıcılar CgA düzeylerini değerlendirmeden önce geçici olarak PPI tedavisine ara vermeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise testi tekrar etmelidirler. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. monitorizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuvarında yapılmalıdır.

Bakterilerin yol açtığı gastrointestinal enfeksiyonlar:

Bütün proton pompası inhibitörleri gibi pantoprazolün de üst gastrointestinal sistemde normal olarak bulunan bakteri sayısını artırması beklenebilir. ULSEPAN ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi bakterilerin yol açtığı gastrointestinal enfeksiyon riskinde az da olsa bir artışa neden olabilir (bkz. Bölüm 5.1.).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pantoprazolün diğer ilaçların emilimi üzerindeki etkisi:

Şiddetli ve uzun süren gastrik asit sekresyonu inhibisyonu nedeniyle ULSEPAN, biyoyararlanımı pH'a bağlı (ketokonazol, itrakonazol, posakonazol gibi bazı antifungaller ve erlotinib gibi diğer bazı ilaçlar) ilaçların emilimini azaltabilir.

HIV ilaçları (atazanavir):

Atazanavir ve emilimi pH bağımlı diğer HIV ilaçlarının proton pompası inhibitörleri ile uygulanması, HIV ilaçlarının biyoyararlanımını önemli derecede azaltarak bu ilaçların etkililiğini azaltabilir. Bu nedenle pantoprazol dahil proton pompası inhibitörlerinin atazanavir ile birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4.).

Kumarin antikoagülanları (fenprokumon ve varfarin):

Fenprokumon veya varfarin ile birlikte kullanıldığında, klinik farmakokinetik çalışmalarda bir etkileşim gözlenmemiş olmasına rağmen, pazarlama sonrası dönemde Uluslararası Normalizasyon Oranı (UNO) değerlerinde değişikliklerle ilgili birkaç vaka rapor edilmiştir. Bu nedenle, kumarin antikoagülanları (örn. fenprokumon veya varfarin) ile tedavi edilen hastalarda, pantoprazol tedavisi başladıktan ve sonlandırıldıktan sonra ve pantoprazolün düzensiz kullanımı sırasında protrombin zamanı/UNO değerlerinin izlenmesi önerilmektedir.

Diğer etkileşim çalışmaları:

Pantoprazol sitokrom P450 enzim sistemi aracılığı ile büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Ana metabolik yolak CYP2C19 ile demetilasyondur ve diğer metabolik yollar CYP3A4 ile oksidasyonu içerir. Aynı enzim sistemiyle metabolize olan karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin ve levonorgestrel ve etinil östradiol içeren bir oral kontraseptif ile yapılan etkileşim çalışmaları, klinik açıdan önemli olan etkileşimlere işaret etmemektedir.

Bir dizi etkileşim çalışması, pantoprazolün CYP1A2 (kafein, teofilin gibi), CYP2C9 (piroksikam, diklofenak, naproksen gibi), CYP2D6 (metoprolol gibi), CYP2E1 (etanol gibi) ile metabolize olan aktif maddelerin metabolizmasını veya digoksin'in p-glikoprotein ile ilişkili emilimini etkilemediğini göstermiştir.

Antasitlerle birlikte verildiğinde etkileşme görülmemiştir.

Ayrıca klaritromisin, metronidazol, amoksisilin gibi antibiyotiklerin pantoprazol ile eş zamanlı uygulanmasına dair etkileşim çalışmaları da yapılmıştır. Klinik açıdan önemli etkileşimler gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Levonorgestrel ve etinil östradiol içeren bir oral kontraseptif ile yapılan spesifik testlerde, klinik açıdan anlamlı bir etkileşme gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.5.).

Gebelik dönemi

Pantoprazolün gebelikte kullanımı ile ilgili klinik deneyim sınırlıdır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlarda potansiyel risk bilinmemektedir. ULSEPAN gerekli olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında 5 mg/kg üzerindeki dozlarda hafif düzeyde fetotoksosite belirtileri gözlenmiştir.

Gebelerde kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvan çalışmaları pantoprazolün süte geçtiğini göstermiştir. Pantoprazolün insan sütüne de geçtiği bildirilmiştir. Emzirmeye devam edilip edilmeyeceğine veya ULSEPAN tedavisine devam edilip edilmeyeceğine, emzirmenin çocuğa yararı ve ULSEPAN tedavisinin anneye yararı açısından değerlendirme yapıldıktan sonra karar verilmelidir.

Bebeğini emziren annelerde pantoprazol ancak, anneye olan yararı, bebek üzerindeki potansiyel riskten fazla ise kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda fertilitenin bozulmasına veya teratojen etkiye ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında 5 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda hafif düzeyde fetotoksosite belirtileri gözlenmiştir. Fertilite kaybı ya da teratojenite ile ilgili bir bulgu yoktur (bkz. Bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi ve görsel bozukluklar gibi advers ilaç etkileşimleri gözlenebilir (bkz. Bölüm 4.8.). Bu advers olayların görülmesi durumunda hasta araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hastaların yaklaşık % 5'inin advers ilaç reaksiyonları yaşadığı tahmin edilmektedir. En fazla bildirilen advers reaksiyonlar diyare ve baş ağrısıdır, her iki durumda hastaların yaklaşık %1'inde gözlenmiştir.

Sistem organ sınıfına göre aşağıda listelenen istenmeyen olayların sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Organ sistemi \ Sıklık	Yaygın ($\geq 1/100$ $< 1/10$)	Yaygın Olmayan ($\geq 1/1.000$ $< 1/100$)	Seyrek ($\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$)	Çok Seyrek ($< 1/10.000$, İzole raporlar dahil)	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Agranülositoz	Trombositopeni Lökopeni; Trombositopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Aşırı duyarlılık (anaflaktik şok ve anaflaktik reaksiyonlar dahil)		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Hiperlipidemi ve lipid artışı (trigliseridler, kolesterol); Kilo değişiklikleri		Hiponatremi; Hipomagnezemi (bkz Bölüm 4.4.)
Psikiyatrik hastalıklar		Uyku bozuklukları	Depresyon (ve daha kötüleşmesi)	Dezoriyantasyon (ve daha kötüleşmesi)	Halüsinasyon; Konfüzyon (özellikle predispoze hastalarda; daha önceden mevcut ise daha da kötüleşmesi)
Sinir sistemi hastalıkları		Baş dönmesi; Baş ağrısı	Tat alma bozuklukları		
Göz hastalıkları			Görme bozuklukları (bulanık görme)		

Organ sistemi \ Sıklık	Yaygın (≥1/100 <1/10)	Yaygın Olmayan (≥1/1.000 <1/100)	Seyrek (≥1/10.000 <1/1.000)	Çok Seyrek (<1/10.000, İzole raporlar dahil)	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar		Bulantı / kusma; Abdominal ağrı ve rahatsızlık; Konstipasyon; Ağız kuruluğu; Abdominal gerginlik ve şişkinlik; Diyare			
Hepatobilyer hastalıklar		Karaciğer enzimlerinde artış (transaminazlar, γ-GT)	Billirubin artışı		Hepatoselüler hasar, sarılık, hepatoselüler yetmezlik
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları		Kaşıntı, ekzantem ve deri döküntüsü gibi alerjik reaksiyonlar; Prurit	Ürtiker; Anjiyoödem		Stevens-Johnson sendromu, Lyell sendromu, Erythema multiform, Fotosensitivite
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları		Kalça, el bileği ve omurga kırığı (bkz bölüm 4.4.)	Artralji; Miyalji		
Böbrek ve idrar hastalıkları					İntestisyel nefrit
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Jinekomasti		
Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar		Halsizlik, yorgunluk ve keyifsizlik	Vücut sıcaklığında artış; Periferik ödem		

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımı belirtileri bilinmemektedir.

2 dakika içinde 240 mg i.v. dozlara kadar uygulanmış ve iyi tolere edilmiştir.

Pantoprazol proteinlere yüksek oranda bağlandığı için, hemen diyaliz edilemez.

Aşırı dozda alınması sonucu zehirlenme belirtileri görüldüğünde semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanması dışında bir terapötik uygulama tavsiye edilemez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup :Proton pompası inhibitörleri

ATC kodu : A02BC02

Etki Mekanizması

Pantoprazol bir süstitüye benzimidazol olup, pariyetal hücrelerde bulunan proton pompalarına spesifik etkisi ile midede hidroklorik asit salgılanmasını inhibe eder.

Pantoprazol, pariyetal hücrelerin asidik ortamında aktif formuna dönüşür ve midede hidroklorik asit üretiminin son aşaması olan H^+ , K^+ -ATPaz enziminin inhibisyonunu sağlar. İnhibisyon doza bağlı olup, hem bazal, hem de stimule asit salgılanmasını etkiler. Diğer proton pompası inhibitörleri ve H_2 reseptör inhibitörlerinde olduğu gibi pantoprazol ile tedavi, midedeki asiditeyi azaltır ve böylece asiditedeki azalmayla orantılı olarak gastrin artışı sağlar. Gastrin artışı geri dönüşümlüdür. Pantoprazol, enzimle reseptör distalinde etkileştiği için öteki maddelerle stimülasyondan da etkilenmeksizin (asetilkolin, histamin, gastrin) hidroklorik asit sekresyonunu inhibe eder. Oral veya intravenöz uygulamada aynı etki görülür.

Açlık durumundaki gastrin değerleri pantoprazol ile artar. Kısa süreli kullanımda çoğu durumda normalin üst limitini aşmaz. Uzun süreli tedavide pek çok durumda gastrin seviyesi iki katına çıkar. Ancak nadir durumlarda aşırı artış meydana gelir. Sonuç olarak, uzun süreli tedavi süresince çok az vakada (basit veya adenomatoid hiperplazi) midedeki spesifik endokrin (ECL) hücrelerinin sayısında hafif ila orta derecede artış meydana gelir. Ancak bugüne kadar gerçekleştirilmiş olan çalışmalara göre, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gözlenen karsinoid prekürsör (atipik hiperplazi) veya gastrik karsinoid oluşumu (bkz. Bölüm 5.3.), insanlarda gözlenmemiştir.

Proton pompası inhibitörleri dahil, herhangi bir sebepten dolayı azalan gastrik asidite, gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakterilerin sayısında artışa neden olur.

Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, Salmonella ve Camphylobacter ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda Clostridium difficile gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa arttırabilir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, pantoprazol ile bir yılı aşan uzun

sürekli tedavinin, tiroidin endokrin parametreleri üzerindeki etkisi tamamen göz ardı edilemez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel farmakokinetik

Tek doz ve ya tekrarlayan dozlardan sonra farmakokinetik özellikleri değişmez. Eş zamanlı besin alımı EAA, Maksimum konsantrasyonu ve biyoyararlanımı etkilemez.

Emilim:

Doğrudan kan dolaşımına verildiği için emilim bilgisi geçerli değildir.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 0,15 lt/kg'dır, esas itibariyle ekstrasellüler sıvıda dağılır. Serum proteinlerine, başlıca albumine olmak üzere, %98 oranında bağlanır. Total serum klerensi yaklaşık 0,1 lt/saat/kg'dır. Terminal yarı ömrü yaklaşık 1 saat olarak bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Pantoprazolün hemen tamamı karaciğerde sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi aracılığı ile metabolize olur. Metabolizması, uygulama yolundan (oral ya da intravenöz) bağımsızdır. Ana metabolizma yolu, CYP2C19 ile demetilasyon ve bunu izleyen sülfat ile konjügasyondur. Diğer metabolizma yolları, CYP3A4 ile oksidasyonu kapsamaktadır. Pantoprazol metabolitlerinin anlamlı farmakolojik aktivitesi olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.

Eliminasyon:

Pantoprazol metabolitleri başlıca renal yolla (yaklaşık %80'i), kalanı feçes ile atılır. Ana metabolitin yarılanma ömrü (yaklaşık 1,5 saat), pantoprazolden daha uzun değildir.

¹⁴C ile işaretlenmiş, tek doz, intravenöz pantoprazol dozunun sağlıklı, normal metabolize edici deneklere uygulanmasından sonra, dozun yaklaşık %71'i idrar ile ve yaklaşık %18'i safra yoluyla feçesle atılmıştır. Değişmemiş pantoprazolün renal yolla atılımı yoktur. Klerens yaklaşık 0,1 lt/saat/kg'dır. Eliminasyonun geciktiği birkaç vaka vardır. Pantoprazolün, pariyetal hücrelerdeki proton pompasına spesifik bağlanmasından dolayı eliminasyon yarı ömrü, etki süresinin uzunluğu ile korele değildir (asit sekresyonunun inhibisyonu).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

10–80 mg'lık doz aralığında, hem oral hem intravenöz uygulamadan sonra pantoprazolün plazma kinetiği doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Polimorfik metabolizma:

Avrupa popülasyonunun yaklaşık %3'ü fonksiyonel CYP2C19 enziminden yoksundur ve bu kişiler zayıf metabolize ediciler olarak adlandırılırlar. Bu bireylerde pantoprazolün metabolizması CYP3A4 enzimiyle gerçekleşir. 40 mg pantoprazolün tek doz uygulanmasından sonra, plazma-konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan zayıf metabolize edicilerde, CYP2C19 enzimine sahip kişilerden (ekstansif metabolize ediciler) 6 kat daha büyüktür. Ortalama pik plazma konsantrasyonları %60 artmıştır. Bu bulgular pantoprazolün pozolojisi için bir öneri niteliğinde değildir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu kısıtlı hastalar (diyaliz hastaları dahil) için doz azaltılmasına gerek yoktur. Bu hastalarda sağlıklı kişilerde olduğu gibi pantoprazol yarı ömrü kısa olup, çok küçük miktarda diyalize edilebilir. Başlıca metabolitinin yarı ömrü biraz uzamasına rağmen (2-3 saat), atılım hızlı olduğundan birikme söz konusu değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu olan hastalarda (Child'e göre sınıf A ve B) yarı ömrü 7-9 saat ve EAA değerleri 5-7 kat artmasına rağmen, maksimum serum konsantrasyonu sağlıklı kişilere nazaran sadece 1,5 kat artmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

0,8 ve ya 1,6 mg/kg pantoprazolün 2-16 yaşlarındaki çocuklara tek doz intravenöz olarak uygulanmasından sonra pantoprazol klerensi ve yaş/kilo arasında anlamlı bir ilgi bulunmamıştır. EAA ve dağılım hacmi yetişkin bireylerde elde edilen veriler ile uyumludur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı gönüllülerde gençlere nazaran görülen EAA ve C_{maks} değerlerindeki hafif artış klinik açıdan önemli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klasik farmakolojik güvenlik çalışmaları, tekrarlanmış dozlarda toksisite ve genotoksisite çalışmalarından elde edilen prelinik veriler insanlara özel bir tehlikenin söz konusu olmadığını göstermektedir.

Sıçanlar üzerinde 2 yıl boyunca yapılan karsinogenisite testlerinde nöroendokrin neoplazmalar bulunmuştur. Ayrıca, sıçanların ön midelerinde pullu hücre papillomaları bulunmuştur.

Substitüe benzimidazoller vasıtasıyla gastrik karsinoidlerin oluşumunu sağlayan mekanizma dikkatlice incelenmiş ve sıçanda kronik yüksek dozlu tedavi esnasında serum gastrin seviyelerinde meydana gelen artış kadar önemli bir reaksiyon olmadığı sonucuna varılmıştır. Rodentler üzerinde yapılan iki yıllık çalışmalarda, sıçanlarda ve dişi farelerde karaciğer tümörlerinin sayısında artış gözlenmiştir ve pantoprazolün karaciğerdeki metabolizma hızından kaynaklandığı şeklinde yorumlanmıştır.

En yüksek dozu (200 mg/kg) alan sıçan grubunda tiroidin neoplastik değişimlerinde hafif artış gözlenmiştir. Bu neoplazmaların meydana gelişi, sıçan karaciğerinde tiroksinin yıkımında pantoprazolün neden olduğu değişimlerle ilişkilendirilmiştir. İnsanda terapötik doz düşük olduğundan, tiroid bezlerine zararlı etki beklenmez.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında, 5 mg/kg üzerindeki dozlarda hafif düzeyde fetotoksosite görülmüştür.

Yapılan araştırmalarda fertilitenin bozulmasına veya teratojen etkiye ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Sıçanda plasentaya geçiş araştırılmış ve gebeliğin ilerlemesiyle arttığı bulunmuştur. Sonuç olarak fetüs pantoprazol konsantrasyonu doğumdan kısa süre önce artar.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6.'da belirtilen tıbbi ürünleri dışındaki ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

Rekonstitüsyon veya rekonstitüsyon ve dilüsyondan sonra, kimyasal ve fiziksel stabilite 25°C'de 12 saat boyunca korunmaktadır.

Mikrobiyolojik bakış açısından, ürün hemen uygulanmalıdır.

Eğer hemen uygulanmayacaksa, saklama zamanı ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Flakonu ışıktan korumak için dış kartonu içerisinde saklayınız.
Rekonstitüe ve dilüe tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3.'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, ağzı gri renkli bromobutil kauçuk tıpa üzerine Al kapüşon ve beyaz renkli polipropilen flip off kapak ile kapatılmış 15 ml'lik şeffaf Tip I cam flakon (1 flakon).

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Toz içeren flakonun içerisine 10 ml sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk çözeltisi enjekte edilerek kullanıma hazır bir çözelti hazırlanır. Rekonstitüsyondan sonraki ürün, berrak sarımsı çözelti görünümündedir. Bu çözelti direkt olarak kullanılabilirdiği gibi, 100 ml sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk çözeltisi veya glukoz 55 mg/ml (%5) enjeksiyonluk çözeltisi ile karıştırılarak da kullanılabilir. Seyreltme için cam veya plastik kaplar kullanılmalıdır.

Rekonstitüsyon veya rekonstitüsyon ve dilüsyondan sonra, kimyasal ve fiziksel stabilite 25°C'de 12 saat boyunca korunduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik bakış açısından, ürün hemen uygulanmalıdır.

ULSEPAN belirtilen çözücüler dışındaki çözücüler ile karıştırılmamalıdır.

İntravenöz enjeksiyon 2-15 dakikada yapılmalıdır.

Flakonun içeriği tek kullanımlıktır. Kapta ürün kalmışsa ya da görünümü değişmişse (örn.: bulanıklık veya çökme gözleniyorsa) yukarıda bahsi geçen yönetmeliğe uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Evren Mah. Cami Yolu Cad. No:50, P.K.: 34212,

Güneşli – Bağcılar / İSTANBUL

Tel : +90 212 474 70 50

Faks : +90 212 474 09 01

8. RUHSAT NUMARASI

2014/880

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 15.12.2014

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ