

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROGAS 40mg İ.V. Enjeksiyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pantoprazol.....40 mg (pantoprazol sodyum seskihidrat olarak)

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit..... y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz

Beyaz-soluk beyaz toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Gastroözafagiyal 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, PROGAS intravenöz 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:

PROGAS 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.

PROGAS belirtilen çözücülerden başka maddelerle karıştırılmamalıdır.

İntravenöz 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 PROGAS tedavisi sırasında karaciğer enzimleri izlenmelidir. Karaciğer enzimlerinde yükselme görüldüğünde PROGAS tedavisi kesilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

PROGAS, bileşimindeki etkin maddeye, dallanmış benzimidazollere veya bileşiminde bulunan 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 PROGAS kullanımı kesilmelidir.

Gastrik Malignite:

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

Uygun tedaviye rağmen semptomlar hala devam ediyorsa ileri tetkikler yapılmalıdır.

HIV Proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanım:

Pantoprazolün, biyoyararlanımlarındaki anlamlı azalmadan ötürü atazanavir gibi emilimi asidik intragastrik pH'ye bağımlı olan HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Kemik kırığı:

Yayınlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporozla 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. Gözlemsel çalışmalar PPI'lerinin toplam kırık riskini %10-40 oranında arttırabileceğini ortaya koymaktadır. Bu artışın bir kısmı diğer risk faktörleri ile ilgili olabilir. Osteoporoz riski taşıyan hastalar mevcut tedavi kılavuzları doğrultusunda tedavi olmalı ve yeterli miktarda D vitamini ve kalsiyum almalıdır.

Hipomagnezemi:

PPI'lerle en az 3 ay süreyle tedavi edilen hastalarda ve çoğu olguda da bir yıl tedaviden sonra nadiren semptomatik ve asemptomatik hipomagnezemi bildirilmiştir. Yorgunluk, tetani, deliryum, konvülsiyon, sersemlik ve ventriküler aritmi gibi hipomagnezemi kaynaklı ciddi advers olaylar meydana gelebilir ancak bunlar sinsice başlayabilir ve gözden kaçırılabilir. Etkilenen birçok hastada, hipomagnezemi, magnezyum replasmanı ve PPI tedavisinin durdurulması sonrasında iyileşmiştir. Uzun süre tedavi alması beklenen ya da PPI'leri 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.

Subakut kütanöz lupus eritematozus:

Proton pompa inhibitörleri çok seyrek olarak subakut kütanöz lupus eritematozus vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle derinin güneşe maruz kalan alanlarında olmak üzere lezyonların ortaya çıkması ve artraljinin eşlik etmesi durumlarında hasta acilen tıbbi yardım almalı ve sağlık mesleği mensubu PROGAS tedavisinin kesilmesini değerlendirmelidir. Daha önce bir proton pompa inhibitörü tedavisi sonrası subakut kütanöz lupus eritematozus gelişmiş olması, aynı durumun diğer proton pompa inhibitörleri ile de görülme riskini artırır.

Laboratuvar testleri:

PPI kullanımı ile ilişkili olarak serum kromogranin A (CgA) düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Kromogranin A (CgA) düzeyinin artmış olması, nöroendokrin tümörlere yönelik incelemeleri etkileyebilir. Bundan kaçınmak için PROGAS tedavisi, CgA ölçümlerinden en az 5 gün önce durdurulmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1). CgA ve gastrin düzeyleri ilk ölçümden sonra referans aralığa dönmemişse, proton pompa inhibitörü tedavisi kesildikten 14 gün sonra ölçümler tekrarlanmalıdır.

Bakterilerin yol açtığı gastrointestinal enfeksiyonlar:

Bütün PPI'ler gibi pantoprazolün de üst gastrointestinal yolda normal olarak bulunan bakteri sayısını artırması beklenebilir. PROGAS ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* veya *C.difficile* gibi bakterilerin yol açtığı gastrointestinal enfeksiyon riskinde az da olsa bir artışa neden olabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Uzun süreli tedavi:

Özellikle 1 yıllık sürenin aşıldığı uzun süreli tedavilerde, hastalar düzenli olarak gözlenmelidir.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her flakonda 23 mg'dan (1 mmol) az sodyum ihtiva eder, yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

pH'ya bağımlı emilim farmakokinetiğine sahip tıbbi ürünler:

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

HIV İlaçları (atazanavir):

Pantoprazolün, atazanavir gibi emilimi asidik intragastrik pH'ye bağımlı olan HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı, biyoyararlanımlarındaki anlamlı azalmadan ötürü tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

HIV proteaz inhibitörlerinin bir proton pompası inhibitörü ile kombinasyonu zorunlu ise, yakın klinik takip (örn., virüs yükü) önerilir. Günde 20 mg'lık pantoprazol dozu aşılmamalıdır. HIV proteaz inhibitörlerinin dozajının ayarlanması gerekebilir.

Kumarin antikoagülanları (fenprokumon ve varfarin):

Pantoprazolün fenprokumon veya varfarin ile eşzamanlı olarak uygulanması sırasında varfarin, fenprokumon farmakokinetiğinde veya INR değerinde bir etkilenme olmamıştır.

Ancak pazarlama sonrası dönemde PPI'ları fenprokumon veya varfarin ile eş zamanlı alan bazı hastalarda International Normalized Ratio (INR) artışı ve protrombin zamanında uzama bildirilmiştir. INR artışı ve protrombin zamanındaki uzama anormal kanamaya ve hatta ölüme yol açabilir. Pantoprazol ile birlikte varfarin veya fenprokumon tedavisi alan hastaların INR artışı ve protrombin zamanında uzama açısından izlenmeleri gerekli olabilir.

Metotreksat:

Yüksek doz metotreksat (örneğin 300 mg) ve proton pompa inhibitörünün birlikte kullanımının bazı hastalarda metotreksat seviyelerini arttırdığı rapor edilmiştir. Bu nedenle, kanser ve psöriazis gibi yüksek doz metotreksat kullanılan durumlarda, pantoprazol kullanımının geçici olarak durdurulmasının değerlendirilmesi gerekebilir.

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.

Pantoprazolün aynı enzim sistemi kullanılarak metabolize edilen diğer tıbbi ürünler veya bileşikler ile etkileşimi göz ardı edilemez.

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 etkileşim görülmemiştir.

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

CYP2C19'u inhibe eden veya indükleyen tıbbi ürünler:

Fluvoksamin gibi CYP2C19 inhibitörleri pantoprazole sistemik maruziyeti artırabilir. Fluvoksamin gibi CYP2C19 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ya da hepatik bozukluğu

olanlarda uzun süre yüksek dozlarda pantoprazol kullanımında pantoprazol dozunun azaltılması düşünülebilir.

Rifampisin ve sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) gibi CYP2C19 ve CYP3A4'ü etkileyen enzim indükleyicileri bu enzim sistemleri ile metabolize edilen PPI'ların plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

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 (Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda (300-1000 arasında gebelik sonucu) gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, PROGAS'ın gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri (malformasyona yol açma veya feto/neonatal toksisitesiye sahip olma) olduğunu göstermemektedir.

Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelerde kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Hayvan çalışmaları pantoprazolün süte geçtiğini göstermiştir.

Pantoprazolün insan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur ancak anne sütüne geçiş bildirilmiştir. Yeni doğanlar/bebekler açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PROGAS tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar

verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve PROGAS tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında pantoprazol uygulamasını takiben fertilite bozukluğuna dair bir kanıta rastlanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarında 5mg/kg'nın üzerinde hafif düzeyde fetotoksisite belirtileri gözlenmiştir. Fertilite kaybı ya da teratojenite ile ilgili bir bulgu yoktur (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pantoprazolün araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

Baş dönmesi ve görsel bozukluklar gibi advers ilaç etkileşimleri gözlenebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu advers etkilerin 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; iki durum da 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)

Sıklık Organ sistemi	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 dâhil)	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Agranülositoz	Trombositopeni Lökopeni; Pansitopeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Aşırı duyarlılık (Anafilaktik şok ve anafilaktik reaksiyonlar)		

			dâhil)		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Hiperlipidemi ve lipid artışı (trigliseridler, kolesterol), kilo değişiklikleri		Hiponatremi; Hipomagnezemi (Bkz. Bölüm 4.4); Hipokalsemi ⁽¹⁾ , Hipokalemi
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		Parestezi
Göz hastalıkları			Görme bozuklukları (bulanık görme)		
Gastro İntestinal hastalıklar	Fundik bez polipleri (benign)	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; Subakut kütanöz lupus eritematozus (Bkz. Bölüm 4.4)
Kas-iskelet, bağ dokusu hastalıkları		Kalça, el bileği ve omurga kırığı (Bkz. Bölüm 4.4)	Artralji, Miyalji		Kas spazmi ⁽²⁾

Böbrek ve idrar hastalıkları					İntestisyel nefrit (böbrek yetmezliğine doğru ilerleme olasılığı ile)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Jinekomasti		
Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar	Enjeksiyon bölgesinde tromboflebit	Halsizlik, yorgunluk ve keyifsizlik	Vücut sıcaklığında artış, Periferik ödem		

⁽¹⁾ Hipomagnezemi ile ilişkili olarak hipokalsemi

⁽²⁾ Elektrolit bozukluklarının bir sonucu olarak kas spazmı

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 ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Proton pompası inhibitörleri

ATC kodu: A02BC02

Etki Mekanizması

Pantoprazol bir sübstitüye 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. Birçok hastada semptomların düzelmesi iki hafta içinde gerçekleşir. Diğer proton pompası inhibitörleri ve H₂ 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.

Farmakodinamik Etkiler

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

PROGAS'ın farmakokinetik özellikleri, tek doz veya tekrarlayan dozlardan sonra değişmez. Eş zamanlı besin alımı EAA, Maksimum konsantrasyonu ve biyoyararlanımı etkilemez. 10-80 mg'lık doz aralığında, hem oral hem intravenöz uygulamadan sonra pantoprazolün plazma kinetiği doğrusaldır.

Emilim:

Doğrudan kan dolaşımına verildiği için emilim bilgisi geçerli değildir.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 0,15 L/kg'dır. Serum proteinlerine %98 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Pantoprazolün hemen hemen tamamı karaciğerde metabolize olur. Ana metabolizma yolu, CYP2C19 ile demetilasyon ve bunu izleyen sülfat ile konjügasyondur. Diğer metabolizma yolları, CYP3A4 ile oksidasyonu kapsamaktadır.

Eliminasyon:

Terminal yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir ve klirens yaklaşık 0,1 L/sa/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).

Pantoprazol metabolitleri başlıca renal yolla (yaklaşık %80'i), kalanı feçes ile atılır. Gerek serum gerekse idrardaki ana metabolit, sülfatla konjüge olan desmetilpantoprazoldür. Ana metabolitin yarılanma ömrü (yaklaşık 1,5 sa), pantoprazolden daha uzun değildir.

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 dâhil) 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 veya 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 karsinogenesis 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 fetotoksisite görülmüştür.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi rũn blũm 6.6’da belirtilen tıbbi rũnlerin dışındaki rũnler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf mrũ

Raf mrũ 24 aydır.

Rekonstitũsyon veya rekonstitũsyon ve dilũsyondan sonra, kimyasal ve fiziksel stabilite 25°C’de 12 saat boyunca korunmaktadır.

Mikrobiyolojik bakış açısından, rũn hemen uygulanmalıdır.

Eğer hemen uygulanmayacaksa, saklama zamanı ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ° C’nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Flakonu ışıktan korumak için dış kartonu içerisinde saklayınız.

Rekonstitũe ve dilũe tıbbi rũnũn saklama koşulları için blũm 6.3’e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Enjeksiyon zeltisi, 40 mg toz içeren, gri bromobutil kauçuk tıpalı, alũminyum flip- off kapaklı 10 ml renksiz Tip I cam flakon, 1 adet.

6.6. Beşeri tıbbi rũnden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan rũnler ya da atık materyaller, ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolũ Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolũ Yönetmeliği’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

Toz içeren flakonun içerisine 10 mL sodyum klorũr 9 mg/mL (%0.9) enjeksiyonluk çözeltisi enjekte edilerek kullanıma hazır bir çözelti hazırlanır. Rekonstitũsyondan sonraki rũn, berrak sarımsı çözelti grũnũmũndedir. Bu zelti direkt olarak kullanılabileceği gibi, 100 ml sodyum klorũr 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 korunmaktadır.

Mikrobiyolojik bakış açısından, ürün hemen uygulanmalıdır.

PROGAS belirtilen çözücüler dışındaki çözücüler ile karıştırılmamalıdır.

İntravenöz enjeksiyon 2-15 dakikada yapılmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ:

DEFARMA İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi

Karaağaç Mah. Fatih Bulvarı No:38 Depo Bölümü

Kapaklı/TEKİRDAĞ

Tel: (0282) 758 13 80

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/550

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.07.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ