

## KISA ÜRÜN B LG S

### 1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

ULCEZOL 40 mg IV enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz

### 2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Her bir flakonda;

#### **Etkin madde:**

Pantoprazol sodyum 42,30 mg (40 mg pantoprazol'e e de er)

#### **Yardımcı madde(ler):**

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖT K FORM

nfüzyon için liyofilize toz

Beyaz renkli toz.

### 4. KL N K ÖZELL KLER

#### 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 di er patolojik hipersekresyonlu durumlarda kullanılmak üzere endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

**Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:**

Bu ilaç bir sa lık profesyoneli tarafından ve uygun medikal kontrol altında uygulanmalıdır.

intravenöz kullanım oral yolla uygulama mümkün olmadı ı durumda önerilir. intravenöz kullanımda 7 güne kadar veriler mevcuttur. Bu nedenle, oral tedavinin uygulanabilece i durumda, ULCEZOL i.v. uygulaması kesilmeli ve onun yerine oral 40 mg pantoprazol ba lanmalıdır.

Duodenal ülser, gastrik ülser, orta ve ileri derecede özofageal 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 ekilde uygulanmalı ve ardından 3 gün (72 saat) boyunca 8mg/saat olacak ekilde devamlı intravenöz infüzyon uygulanmalıdır.

Zollinger Ellison sendromu ve di er patolojik hipersekresyonlu durumların uzun dönem tedavisi:

Tedaviye 80 mg'lık günlük doz ile ba lanmalıdır. Bundan sonra, dozaj gastrik asit sekresyonu ölçümleri esas alınarak gerekti i ekilde yükseltilebilir veya dü ürebilir. Günlük doz 80 mg'ın üzerinde oldu unda, 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 gerekti inde, hastaların ço unda 1 saat içinde asit üretiminin hedeflenen düzeye (<10 mEq/saat) dü mesi için 2x80 mg I.V. ba langıç dozu yeterlidir.

Klinik açıdan do rulanır do rulanmaz oral tedaviye geçilmelidir.

**Uygulama ekli:**

ULCEZOL sadece i.v. enjeksiyon ekinde kullanılır.

çinde enjeksiyonluk toz bulunan flakona, 10 ml serum fizyolojik ilave edilerek çözeltili hazırlanır. Çözeltili do rudan veya 100 ml serum fizyolojik veya %5'lik glukoz çözeltilisi ile karı tırıldıktan sonra uygulanabilir.

ULCEZOL belirtilen çözücüler dı ında ba ka maddelerle karı tırılmamalıdır.

ntravenöz enjeksiyon 2-15 dakikada yapılmalıdır.

Çözeltili hazırlandıktan sonra, 3 saat içinde kullanılmalıdır.

**Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:****Böbrek yetmezli i:**

Böbrek fonksiyonu bozulmu hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

**Karaci er yetmezli i:**

Ciddi karaci er yetmezli i olan hastalarda günlük 20 mg pantoprazol dozu (40 mg pantoprazol flakonunun yarısı) a ılmamalıdır. Ayrıca ULCEZOL tedavisi sırasında karaci er enzimleri izlenmelidir. Karaci er enzimlerinde yükselme görüldü ünde ULCEZOL tedavisi kesilmelidir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda tedavi ile ilgili yeterli klinik deneyim mevcut de ildir. Bu nedenle, ULCEZOL .V enjeksiyonluk çözeltili hazırlamak için toz, gerekli veri sa lanmadı ı müddetçe 18 ya altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

**Geriatrik popülasyon:**

Ya lılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

ULCEZOL, pantoprazol ya da bile imindeki herhangi bir maddeye karşı aırı duyarlılı olan hastalarda kontrendikedir.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

#### Karaci er yetmezli i:

A ır karaci er yetmezli i olan hastalarda pantoprazol ile tedavi sırasında, özellikle de uzun süreli kullanımda, karaci er enzimleri düzenli olarak izlenmelidir. Karaci er enzimlerinin yükselmesi durumunda ULCEZOL kullanımı kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

#### Gastrik Malignite:

Herhangi bir alarm semptomunun varlı ında (örn. beklenmeyen kilo kaybı, tekrarlayan kusmalar, disfaji, hematemez, anemi veya melena) ve gastrik ülser üphesinde ya da varlı ında, malignite olasılı ı dı lanmalıdır. Çünkü pantoprazol, semptomları baskılayabilir ve tanının gecikmesine neden olabilir.

Uygun tedaviye ra men 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 ba ımlı olan HIV proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

#### Kemik kırılı ı:

Yayınlanmı çe itli gözlemsel çalı malar, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin, kalça, el bile i ya da omurgada osteoporoza ba lı kırık riskinde bir artı la ili kili olabilece ini dü ündürmektedir. Çoklu günlük dozlar ve uzun süreli PPI tedavisi (bir yıl ya da daha fazla) ekinde 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 dozu altında tedavi olmalı ve yeterli miktarda D vitamini ve kalsiyum almalıdır.

#### 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. Yorgunluk, tetani, deliryum, konvülsiyon, sersemlik ve ventriküler aritmi gibi hipomagnezemi kaynaklı ciddi advers olaylar meydana gelebilir ancak bunlar sınırlı olabilir ve gözden kaçırılabilir. Etkilenen birçok hastada, hipomagnezemi, magnezyum replasmanı ve PPI tedavisinin durdurulması sonrasında iyileşmiştir. Uzun süre tedavi alması beklenen ya da PPI'ları digoksin gibi ilaçlar ya da hipomagnezemiye neden olabilecek ilaçlarla (örn. diüretikler) birlikte alan hastalar için, sağlıklı 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 gelişmesi durumlarında hasta acilen tıbbi yardım almalı ve sağlıklı mesleği mensubu ULCEZOL tedavisinin kesilmesini değerlendirilmelidir. Daha önce bir proton pompa inhibitörü tedavisi sonrası subakut kütanöz lupus eritematozus gelişmesi olması, aynı durumun diğer proton pompa inhibitörleri ile de görülme riskini arttırır.

#### Laboratuvar testleri:

PPI kullanımı ile ili kili olarak serum kromogranin A (CgA) düzeylerinin arttı ı bildirilmi tir. Kromogranin A (CgA) düzeyinin artımı olması, nöroendokrin tümörlere yönelik incelemeleri etkileyebilir. Bundan kaçınmak için ULCEZOL tedavisi, CgA ölçümlerinden en az 5 gün önce durdurulmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1). CgA ve gastrin düzeyleri ilk ölçümden sonra referans aralı a dönmemi se, proton pompa inhibitörü tedavisi kesildikten 14 gün sonra ölçümler tekrarlanmalıdır.

#### Bakterilerin yol açtı ı gastrointestinal enfeksiyonlar:

Bütün proton pompası inhibitörleri gibi pantoprazolün de üst gastrointestinal sistemde normal olarak bulunan bakteri sayısını artırması beklenebilir. ULCEZOL ile tedavi, Salmonella ve Campylobacter veya *C. difficile* gibi bakterilerin yol açtı ı gastrointestinal enfeksiyon riskinde az da olsa bir artı a neden olabilir (Bkz. Bölüm 5.1)

#### Uzun süreli tedavi:

Özellikle 1 yıllık sürenin a ıldı ı uzun süreli tedavilerde, hastalar düzenli olarak gözlenmelidir.

### **4.5. Di er tıbbi ürünler ile etkile imler ve di er etkile im ekilleri**

#### pH'ya ba ımlı emilim farmakokineti ine sahip tıbbi ürünler:

iddetli ve uzun süren gastrik asit sekresyonu inhibisyonu nedeniyle ULCEZOL, oral biyoyararlanımı pH'ya ba lı (ketokonazol, itrakonazol, posakonazol gibi bazı antifungaller ve erlotinib gibi di er bazı ilaçlar) ilaçların emilimini azaltabilir ya da arttırabilir.

#### HIV ilaçları (atazanavir):

Pantoprazolün, atazanavir gibi emilimi asidik intragastrik pH'ye ba ımlı 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 a ılmamalıdır. HIV proteaz inhibitörlerinin dozajının ayarlanması gerekebilir.

#### Kumarin antikoagülanları (fenprokumon ve varfarin):

Pantoprazolün fenprokumon veya varfarin ile e zamanlı olarak uygulanması sırasında varfarin, fenprokumon farmakokineti inde veya INR de erinde bir etkilenme olmamı tır. Ancak pazarlama sonrası dönemde PPI'ları fenprokumon veya varfarin ile e zamanlı alan bazı hastalarda International Normalized Ratio (INR) artı 1 ve protrombin zamanında uzama bildirilmi tir. INR artı 1 ve protrombin zamanındaki uzama anormal kanamaya ve hatta ölüme yol açabilir. Pantoprazol ile birlikte varfarin veya fenprokumon tedavisi alan hastaların INR artı 1 ve protrombin zamanında uzama açısından izlenmeleri gerekli olabilir.

#### Metotreksat:

Yüksek doz metotreksat (örne in 300 mg) ve proton pompa inhibitörünün birlikte kullanımının bazı hastalarda metotreksat seviyelerini arttırdı ı rapor edilmi tir. Bu nedenle, kanser ve psöriazis gibi yüksek doz metotreksat kullanılan durumlarda, pantoprazol kullanımının geçici olarak durdurulmasının de erlendirilmesi gerekebilir.

#### Di er etkile im çalı maları:

Pantoprazol sitokrom P450 enzim sistemi aracılı ı ile büyük ölçüde karaci erde metabolize olur. Ana metabolik yolak CYP2C19 ile demetilasyondur ve di er metabolik yollar CYP3A4 ile oksidasyonu içerir.

Aynı enzim sistemiyle metabolize olan karbamazepin, diazepam, glibenklamid, nifedipin ve levonorgestrel ve etinil östradiol içeren bir oral kontraseptif gibi tıbbi ürünler ile yapılan etkile im çalı maları, klinik açıdan önemli olan etkile imlere i aret etmemektedir.

Pantoprazolün aynı enzim sistemi kullanılarak metabolize edilen diğer tıbbi ürünler veya bileşikleri 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 digoksinin 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 bilgiler**

Özel popülasyonlarla ilgili 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 etkileme gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.5)

### **Gebelik dönemi**

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

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

Gebelerde kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Hayvan çalışmaları pantoprazolün süte geçtiğini göstermemiştir. Pantoprazolün insan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur ancak anne sütüne geçi bildirilmemiştir. Yeni doğanlar/bebekler açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ULCEZOL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ULCEZOL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

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

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları 5 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda hafif düzeyde fetotoksikite belirtileri gözlenmemiştir. 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 reaksiyonları 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 ya da tahmin edilmektedir. En fazla bildirilen advers reaksiyonlar diyare ve baş ağrısıdır, her iki durum da hastaların yaklaşık %1'inde gözlenmiştir.

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

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

Sıklık Organ sistemi	Yaygın (>1/100 <1/10)	Yaygın olmayan (>1/1.000 <1/100)	Seyrek (>1/10.000 <1/1.000)	Çok Seyrek (<1/10.000, zole raporlar dahil)	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Agranülositoz	Trombositopeni Lökopeni; Pansitopeni	
Bağırsık sistemi hastalıkları			Alerji duyarlılık (anafilaktik şok ve anafilaktik reaksiyonlar dahil)		

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 kötüle mesi)	Dezoriyantasyon (ve daha kötüle mesi)	Halüsinasyon; Konfüzyon (özellikle predispoze hastalarda; daha önceden mevcut ise daha da kötüle mesi)
Sinir sistemi hastalıklar		Baş dönmesi; Baş ağrısı	Tat alma bozuklukları		Parestezi
Göz hastalıkları			Görme bozuklukları (bulanık görme)		
Gastrointestinal hastalıklar	Fundik bez polipleri (benign)	Bulantı/kusma; Abdominal ağrı ve rahatsızlık; Konstipasyon; Ağız kuruluğu; Abdominal gerginlik ve şişkinlik; Diyare			
Hepatobiliyer hastalıklar		Karaciğer enzimlerinde artışı (transaminazlar, -GT)	Bilirubin artışı		Hepatoselüler hasar, sarılık, hepatoselüler yetmezlik

Deri ve derialtı dokusu hastalıklar		Ka ıntı, 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 ve ba dokusu hastalıkları		Kalça, el bile i ve omurga kırılı (Bkz. Bölüm 4.4)	Artralji; Miyalji		Kas spazmı <sup>(2)</sup>
Böbrek ve idrar yolları hastalıkları					ntestisyel nefrit (böbrek yetmezli ine do ru ilerleme olasılı ı ile)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Jinekomasti		
Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü rahatsızlıklar	Enjeksiyon bölgesinde tromboflebit	Halsizlik, yorgunluk ve keyifsizlik	Vücut sıcaklı ında artı ; Periferik ödem		

<sup>(1)</sup> Hipomagnezemi ile ili kili olarak hipokalsemi

<sup>(2)</sup> Elektrolit bozukluklarının bir sonucu olarak kas spazmı

### **üpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem ta ımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sa lar. Sa lık mesle i mensuplarının herhangi bir üpheli 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 a ırımı ve tedavisi

nsanda a ırırı doz belirtileri bilinmemektedir.

2 dakika içinde 240 mg i.v. dozlara kadar uygulanmı ve iyi tolere edilmi tir.

Pantoprazol proteinlere yüksek oranda ba landı ı için, hemen diyaliz edilemez.

A ırırı dozda alınması sonucu zehirlenme belirtileri görüldü ünde, semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanması dı ında bir terapötik uygulama tavsiye edilemez.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu : 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, Ppariyetal hücrelerin asidik ortamında aktif formuna dönü ür ve midede hidroklorik asit üretiminin son a aması olan  $H^+$ ,  $K^+$  - ATPaz enziminin inhibisyonunu sa lar. nhibisyon doza ba lı olup, hem bazal, hem de stimule asit salgılanmasını etkiler. Birçok hastada semptomların düzelmesi iki hafta içinde gerçekleşir. Di er proton pompası inhibitörleri veya H2 reseptör inhibitörlerinde olduğu gibi, pantoprazol ile tedavisi, midedeki asiditeyi azaltır ve böylece asiditedeki azalmayla orantılı olarak gastrin artışı sa lar. Gastrin artışı geri dönüşümlüdür. Pantoprazol, enzimle reseptör distalinde etkile ti i 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 de erleri pantoprazol ile artar. Kısa süreli kullanımda ço u durumda normalin üst limitini a maz. Uzun süreli tedavide pek çok durumda gastrin seviyesi iki katına çıkar. Ancak nadir durumlarda a ırı artı 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 artı meydana gelir. Ancak bugüne kadar gerçekleştirilmiş olan çalı malara göre, hayvanlar üzerinde yapılan çalı malarda gözlenen karsinoid prekürsör (atipik hiperplazi) veya gastrik karsinoid oluşumu (Bkz.Bölüm 5.3), insanlarda gözlenmemi tir.

Proton pompası inhibitörleri dahil, herhangi bir sebepten dolayı azalan gastrik asidite, gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakterilerin sayısında artı a 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 çalı maların sonuçlarına göre, pantoprazol ile bir yılı a an uzun süreli tedavinin, tiroidin endokrin parametreleri üzerindeki etkisi tamamen göz ardı edilemez.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Pantoprazolün farmakokineti i, tek doz veya tekrarlayan dozlardan sonra de i iklik göstermez.

E zamanlı besin alımı EAA, Maksimum konsantrasyonu ve biyoyararlanımı etkilemez. 10-80 mg'lık doz aralı ında hem oral hem intravenöz uygulamadan sonra pantoprazolün plazma kineti i do rusaldır.

### Emilim:

Do rudan kan dola ımına verildi i için Emilim bilgisi geçerli de ildir.

### Da ılım:

Pantoprazol serum proteinlerine yakla ık %98 oranında ba lanır. Da ılım hacmi yakla ık 0,15 L/kg'dır.

### Biotransformasyon:

Pantoprazolün tamamına yakını karaci erde metabolize olur. Ana metabolik yolak CYP2C19 ile demetilasyon ve ile bunu izleyen sülfat konjugasyonudur, di er metabolik yolak CYP3A4 ile oksidasyondur.

### Eliminasyon:

Terminal yarılanma ömrü yakla ık bir saattir ve klirens yakla ık 0,1 l/h/kg'dır. Eliminasyonun gecikti i birkaç vaka görülmü tür. Pantoprazolün pariyetal hücrelerin proton pompalarına spesifik olarak ba lanması nedeniyle, eliminasyon yarı-ömrü, daha uzun etkililik süreleri ile orantılı de ildir (asit sekresyonunun inhibisyonu).

Pantoprazol metabolitleri ba lıca renal yolla (yakla ık %80'i), kalanı feçes ile atılır. Gerek serum gerekse idrardaki ana metabolit, sülfatla konjuge olan desmetilpantoprazoldür. Ana metabolitin yarılanma ömrü (yakla ık 1,5 saat), pantoprazolden çok daha uzun de ildir.

### Do rusalık/Do rusal olmayan durum:

10-80 mg'lık doz aralı nda hem oral hem intravenöz uygulamadan sonra pantoprazolün plazma kineti i do rusaldır.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### **Polimorfik metabolizma:**

Avrupa popülasyonunun yakla ık %3'ü fonksiyonel CYP2C19 enziminden yoksundur ve bu ki iler zayıf metabolize ediciler olarak adlandırılırlar. Bu bireylerde pantoprazolün metabolizması CYP3A4 enzimiyle gerçekte ir. 40 mg pantoprazolün tek doz uygulanmasından sonra, plazma-konsantrasyon e risinin altında kalan alan zayıf metabolize edicilerde, CYP2C19 enzimine sahip

ki ilerden (ekstansif metabolize ediciler) 6 kat daha büyüktür. Ortalama doruk plazma konsantrasyonları %60 artmıştır. Bu bulgular pantoprazolün pozolojisi için bir öneri niteliinde deildir.

Böbrek yetmezli i:

Böbrek fonksiyonu kısıtlı hastalar (diyaliz hastaları dahil) için doz azaltılmasına gerek yoktur. Bu hastalarda sa lıklı ki ilerde oldu u gibi pantoprazol yarı ömrü kısa olup, çok küçük miktarda diyalize edilebilir. Ba lıca metabolitinin yarı ömrü biraz uzamasına rağmen (2-3 saat), atılım hızlı oldu undan birikme söz konusu deildir.

Karaci er yetmezli i:

Karaci er sirozu olan hastalarda (Child'e göre sınıf A ve B) yarı ömrü 7-9 saat ve EAA de erleri 5-7 kat artmasına rağmen, maksimum serum konsantrasyonu sa lıklı ki ilere nazaran sadece 1.5 kat artmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

0,8 veya 1,6 mg/kg pantoprazolün 2-16 ya larındaki çocuklara tek doz intravenöz olarak uygulanmasından sonra pantoprazol klerensi ve ya /kilo arasında anlamlı bir ilgi bulunmamıştır. EAA ve da ılım hacmi yeti kin bireylerde elde edilen veriler ile uyumludur.

Geriatrik popülasyon:

Ya lı gönüllülerde gençlere nazaran görülen EAA ve  $C_{maks}$  de erlerindeki hafif artı klinik açıdan önemli deildir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Klasik farmakolojik güvenlik çalı maları, tekrarlanmı dozlarda toksisite ve genotoksisite çalı malarından elde edilen prelinik veriler insanlara özel bir tehlikenin söz konusu olmadı nı göstermektedir.

Sıçanlar üzerinde 2 yıl boyunca yapılan karsinogenisite testlerinde nöroendokrin neoplazmalar bulunmu tur. Ayrıca, sıçanların ön midelerinde skuamoz hücreli papilloma bulunmu tur. Substitüe benzimidazoller vasıtasıyla gastrik karsinoidlerin olu umunu sa layan mekanizma dikkatlice incelenmi ve sıçanda



kronik yüksek dozlu tedavi esnasında serum gastrin seviyelerinde meydana gelen artı kadar önemli bir reaksiyon olmadı ı sonucuna varılmı tır. Rodentler üzerinde yapılan iki yıllık çalı malarda, sıçanlarda ve di i farelerde karaci er tümörlerinin sayısında artı gözlenmi tir ve pantoprazolün karaci erdeki metabolizma hızından kaynaklandı ı ekinde yorumlanmı tır.

En yüksek dozu (200 mg/kg) alan sıçan grubunda tiroidin neoplastik de i imlerinde hafif artı gözlenmi tir. Bu neoplazmaların meydana geli i, sıçan karaci erinde tiroksinin yıkımında pantoprazolün neden oldu u de i imlerle ili kilendirilmı tir. nsanda terapötik doz dü ük oldu undan, tiroid bezlerine zararlı etki beklenmez.

Hayvanlarda yapılan üreme çalı malarında, 5 mg/kg üzerindeki dozlarda hafif düzeyde fetotoksisite görülmü tür.

Yapılan ara tırmalarda fertilitenin bozulmasına veya teratojen etkiye ili kin herhangi bir kanıt bulunmamı tır.

Sıçanda plasentaya geçi ara tırlımı ve gebeli in ilerlemesiyle arttı ı bulunmu tur. Sonuç olarak fetüs pantoprazol konsantrasyonu do umdan kısa süre önce artar.

## **6. FARMASÖT K ÖZELL KLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Bulunmamaktadır.

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6.'da belirtilen tıbbi ürünlerin dı ndaki ürünler ile karı tırlmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

Çözeltisi ile seyreltme sonrası raf ömrü:

3 saat

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Flakonları 25°C altındaki oda sıcaklıklarında ve ıktan koruyarak saklayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteli i ve içeri i**

ULCEZOL, 1 adet 10 cc Tip-I cam flakon, liyofilize tıpası ve flipofflu alüminyum kapak içeren karton kutularda sunulmaktadır.

#### **6.6. Be eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler**

- Hazırlama talimatları:

çinde enjeksiyonluk toz bulunan flakona, 10 ml serum fizyolojik ilave edilerek çözelti hazırlanır. Çözelti do rudan veya 100 ml serum fizyolojik veya %5'lik glukoz çözeltisi ile karı tırıldıktan sonra uygulanabilir.

ULCEZOL belirtilen çözücüler dı ında ba ka maddelerle karı tırılmamalıdır.

ntravenöz enjeksiyon 2-15 dakikada yapılmalıdır.

Çözelti hazırlandıktan sonra, 3 saat içinde kullanılmalıdır

Kullanılmamı olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeli i” ve “Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAH B**

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A. .

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23

Ba cılar / stanbul

Telefon : (0 212) 410 39 50

Faks : (0 212) 447 61 65

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2019/142

**9. LK RUHSAT TAR H /RUHSAT YEN LEME TAR H**

lk ruhsat tarihi: 27.03.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YEN LENME TAR H**